

UNTERSUCHUNGEN ZUR
PH-UNABHÄNGIGEN UND RETARDIERTEN
FREISETZUNG
SCHWACHER WIRKSTOFF-BASEN
MIT DIFFUSIONSFILMEN UND
MAGENSAFTRESISTENTEN ÜBERZÜGEN

DISSERTATION
der
Fakultät Chemie und Pharmazie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
FRANZ XAVER KNOTT
aus Deggendorf/Donau

München 1986

UNTERSUCHUNGEN ZUR
PH-UNABHÄNGIGEN UND KATALYTISCHEN
FREISETZUNG
SCHWACHER WIRKSTOFF-BASEN
MIT DIFFUSIONSHILFEN UND
MAGEN-RESISTENTEN LÖSUNGEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNTERSUCHUNGEN ZUR
PH-UNABHÄNGIGEN UND RETARDIERTEN
FREISETZUNG
SCHWACHER WIRKSTOFF-BASEN
MIT DIFFUSIONSFILMEN UND
MAGENSAFTRESISTENTEN ÜBERZÜGEN

DISSERTATION
der
Fakultät Chemie und Pharmazie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
FRANZ XAVER KNOTT
aus Deggendorf/Donau

München 1986

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. K. Thoma

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. E. Reimann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.07.1986

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von
Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Institut für Pharmazie
und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-
Universität München durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater,

Herrn Prof. Dr. K. Thoma,

danke ich herzlich für die Auswahl des Themas,
für die wissenschaftliche Anleitung sowie die
wertvollen Anregungen und Unterstützungen zum
Fortgang meiner Untersuchungen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>E i n f ü h r u n g</u>	11
B. <u>E r g e b n i s s e d e r U n t e r -</u> <u>s u c h u n g e n</u>	
I. Retardierung der Freisetzung von Phenothiazin- Neuroleptica mit Diffusionsüberzügen	14
1. Problematik der Retardierung	14
2. Retardierung der Freisetzung von Fluphenazin-2 HCl mit Hilfe von Diffusionstabletten	16
2.1 Herstellung der Diffusionstabletten	17
2.2 Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus Diffusionstabletten	18
3. Retardierung der Freisetzung von Trifluo- perazin-2 HCl mit Hilfe von Diffusions- tabletten	21
3.1 Herstellung der Diffusionstabletten	22
3.2 Bestimmung der Einzeldosierungsgenauigkeit . .	23
3.3 Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus Diffusionstabletten	25
4. Vergleichende Untersuchung der pharmazeutisch- technologischen Qualitätseigenschaften von Phenothiazin-Depot-Fertigarzneimitteln	26
4.1 Bestimmung der Einzeldosierungsgenauigkeit . .	26
4.2 Untersuchung der Pharmazeutischen Verfü- gbarkeit	26
5. Diskussion der Ergebnisse	29
II. Retardierung der Freisetzung von Vincamin mit Diffusionsüberzügen	34
1. Herstellung und Prüfung von Vincamin- Diffusionstabletten	36
2. Herstellung und Prüfung von Vincamin- Diffusionspellets	38

3.	Herstellung und Prüfung von Diffusions- kristallen	43
4.	Untersuchung der pharmazeutischen Verfügbar- keit von Vincamin-Depot-Fertigarzneimitteln .	47
5.	Diskussion der Ergebnisse	50
III.	Einfluß der Filmzusammensetzung auf die Frei- setzung von Noscapin-HCl aus Diffusionstabletten .	55
1.	Herstellung der Noscapin-Diffusionstabletten .	55
2.	Einfluß des Gegenklebemittels auf die Noscapin-Freisetzung aus Diffusionstabletten .	56
3.	Einfluß des Weichmachers auf die Noscapin- Freisetzung aus Diffusionstabletten	58
4.	Diskussion der Ergebnisse	63
IV.	Untersuchungen zur Verbesserung der pharma- zeutischen Verfügbarkeit von Dihydroergotamin- methansulfonat in Tabletten	65
1.	Ermittlung physikalisch-chemischer Eigen- schaften von DETMS	67
2.	Auswirkungen hydrotroper Stoffe auf die Löslichkeit von DETMS	68
3.	Herstellung und Prüfung einer Sprühein- bettung von DETMS in Polyvinylpyrrolidon . . .	71
3.1	Nachweis des amorphen Zustandes von Sprüh- produkten durch Röntgendiffraktometrie	72
3.2	Einfluß des Sprühtrocknungsprozesses auf die Stabilität von DETMS	75
4.	Entwicklung von Tablettenrezepturen mit schneller DETMS-Freisetzung	76
5.	Prüfung der DETMS-Auflösungsgeschwindigkeit aus Tabletten	78
6.	Diskussion der Ergebnisse	83

V.	Retardierung der DETMS-Freisetzung mit Hilfe von Diffusionsfilmen	87
1.	Verzögerung der Arzneistoffabgabe aus Diffusionstabletten	87
1.1	Herstellung der Mikrotabletten	87
1.2	Prüfung der Arzneistofffreisetzung aus Diffusionstabletten	89
1.3	Diskussion der Ergebnisse	92
2.	Verzögerung der Arzneistoffabgabe aus Diffusionskristallen	95
2.1	Herstellung von Diffusionskristallen	95
2.2	Einfluß der Säure auf die Arzneistofffreisetzung aus Diffusionskristallen	97
2.3	Einfluß der Kristallgröße und Vorretardierung auf die Wirkstofffreisetzung aus Diffusionskristallen	101
2.4	Vergleichende Herstellung einer DETMS-Depotarzneiform mit Zuckerglobuli als Arzneiträger	103
2.5	Diskussion der Ergebnisse	105
VI.	Retardierung der DETMS-Freisetzung aus Citronensäure-Kristallen mit magensaftresistenten Überzügen	108
1.	Untersuchungen zur kombinierten Verwendung von Diffusions- und magensaftresistenten Überzügen	108
2.	Untersuchungen zur alleinigen Verwendung der magensaftresistenten Polymethacrylat-typen L und S als Filmüberzug	110
2.1	Einfluß des Mischungsverhältnisses von Polymethacrylat Typ L zu S	110
2.2	Einfluß von Art und Menge des Weichmachers	113
2.3	Vergleichende Untersuchungen mit Zuckerglobuli als Arzneiträger	118

	Seite
3. Untersuchungen zur Verwendung von Hydroxy-propylmethylcellulosephthalat (HP 55) als Filmüberzug	119
4. Diskussion der Ergebnisse	121
5. Stabilitätsprobleme bei DETMS-Retard-zubereitungen	124
5.1 Stabilitätsuntersuchungen an imprägnierten Kristallen und Globuli	125
5.2 Stabilität von DETMS während der Herstellung und Lagerung der Depot-Arzneiformen	127
5.3 Diskussion der Ergebnisse	129
6. Vergleichende Untersuchung der pharmazeutisch-technologischen Qualitätseigenschaften von DETMS-Depot-Fertigarzneimitteln	132
6.1 Untersuchung der pharmazeutischen Verfügbarkeit	133
6.2 Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gewichtes	135
6.3 Untersuchung der Einzeldosierungsgenauigkeit	137
6.4 Diskussion der Ergebnisse	137
VII. Untersuchungen zur Freisetzungsstabilität von Diffusions-Arzneiformen	140
1. Freisetzungsstabilität von Noscapin-HCl aus Diffusions-Mikrotabletten	140
2. Freisetzungsstabilität von Opiumalkaloiden aus Diffusionspellets	144
3. Diskussion der Ergebnisse	147
C. <u>Experimenteller Teil</u>	
I. Bestimmung physikalisch-chemischer Eigenschaften der untersuchten Arzneistoffe	149
1. Geräte und Materialien	149
2. Bestimmung der Löslichkeit in Abhängigkeit vom pH-Wert	149

	Seite
3. Bestimmung des Trübungs-pH-Wertes	150
4. Potentiometrische Bestimmung der pK_a -Werte im gemischten Lösungsmittelsystem Ethanol- Wasser	151
II. Untersuchungen zur Verbesserung der Löslichkeit von Dihydroergotaminmethansulfonat (DETMS)	154
1. Bestimmung der Löslichkeit von DETMS in Ab- hängigkeit von hydrotropen Stoffzusätzen	154
2. Herstellung einer festen Dispersion aus DETMS und PVP durch Abdampfen des Lösungs- mittels	154
3. Herstellung von DETMS-Sprühprodukten	155
4. Charakterisierung der Sprühprodukte durch Rasterelektronenmikroskopie	157
5. Röntgendiffraktometrische Untersuchung der Sprühprodukte	158
III. Herstellung der Arzneiformen	159
1. Tabletten	159
2. Vincamin-Pellets auf Formgranulatbasis	161
3. Imprägnierung und Sprühlackierung von Arzneiformen	164
3.1 Geräte und Materialien	164
3.2 Imprägnierung von Arzneistoffträgern	165
3.3 Herstellung der überzogenen Arzneiformen	166
IV. Prüfung der Arzneiformen	168
1. Bestimmung der Schichtdicke von Filmüberzügen	168
2. Bestimmung der Zerfallszeit von Tabletten	168
3. Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen in Tabletten	169
4. Bestimmung der pharmazeutischen Verfügbarkeit von Depot-Arzneiformen	170
4.1 Geräte und Materialien	170
4.2 Wahl der Versuchsbedingungen	170

	Seite
4.3 Wahl der Freisetzungsapparatur	171
4.4 Durchführung der Freisetzungsprüfung	173
4.5 Vergleichende Bestimmung der Freisetzungs- profile in geschlossenen Systemen	175
V. Analytische Untersuchungsmethoden	179
1. Spektralphotometrische Messungen	179
2. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung von DETMS	183
2.1 Geräte und Materialien	183
2.2 Wahl der Analysenbedingungen	184
2.3 Überprüfung der Analysenmethode durch Streß-Stabilitätsversuche	186
D. <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	190
E. <u>L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s</u>	196

A. E i n f ü h r u n g

Die rasche Entwicklung auf dem Gebiet der Darreichungsformen hat in den letzten Jahren zu zahlreichen Arzneizubereitungen mit gesteuerter Wirkung, insbesondere mit verzögerter Freigabe geführt. Peroralen Depotarzneiformen wird dabei häufig der Vorzug gegeben, weil hier die einfachste Anwendungsart mit verlängerter Wirkung gegeben ist.

Für die einzelnen Verfahren zur Herstellung von Depot-Formulierungen sind verschiedentlich Zusammenfassungen erstellt und Versuche zu deren Klassifizierung unternommen worden (1-10).

Da nicht zerfallende, perorale Depotkörper eine starke Abhängigkeit des Wirkprofils von der Magenentleerung aufweisen (11,12), werden seit über 10 Jahren vermehrt Retardzubereitungen angeboten, die im Magen in Untereinheiten zerfallen. Hierzu zählen beispielsweise Hartgelatine kapseln, die Mikrotabletten, Granulate, Pellets oder Kristalle enthalten oder aber Tabletten, die aus kleinen Depotkörpern bestehen (13). Teilchen mit einem Durchmesser unter 2 mm können selbst bei geschlossenem Pylorus den Magen verlassen (14-16), so daß deren Weitertransport in den Dünndarm weniger von der Passagezeit der Mahlzeit abhängig ist und die Wirkstoffabgabe gleichmäßiger erfolgt.

Während Mikrotabletten auf Tablettenmaschinen gepreßt werden können, ist die Herstellung von Pellets mit verfahrenstechnischen Problemen verbunden. Retardierte Kristalle sind erst in jüngster Zeit eingeführt worden und nur vereinzelt in Handelspräparaten anzutreffen.

Eine Verlängerung der Wirkungsdauer ist bei denjenigen Wirkstoffen therapeutisch sinnvoll oder notwendig, die eine sehr kleine Biologische Halbwertszeit besitzen und deshalb zu rasch abgebaut oder aus dem Organismus eliminiert werden.

Mit Hilfe geeigneter Retardierungsmaßnahmen kann

- ein zu schneller Abfall des Blutspiegels und damit eine häufige Einnahme des Arzneimittels vermieden
- die Arzneimittelwirkung über die Nacht hinweg aufrechterhalten und

- die Patientencompliance durch Reduzierung der Einnahmehäufigkeit verbessert werden.

Da für die Arzneistoffresorption aus peroralen Depot-Arzneiformen eine Magen-Darm-Passagezeit von etwa 8 Stunden zur Verfügung steht, sollte die Wirkstofffreisetzung innerhalb dieses Zeitraumes abgeschlossen sein.

Obwohl die Verfahrenstechnik der Wirkungsverlängerung weitgehend ausgereift ist und die pharmakokinetischen sowie die therapeutischen Anforderungen an die Wirksubstanz bekannt sind, weisen orale Retardzubereitungen eine Reihe von Problemen auf.

Wie Untersuchungen an Handelspräparaten gezeigt haben (17-23), kann die pharmazeutische Verfügbarkeit eines Arzneistoffes in Depot-Arzneiformen verschiedener Hersteller erheblich voneinander abweichen und damit Unterschiede in der Freisetzungsscharakteristik und der Gesamtabgaberate an Wirkstoff aufweisen. Darüber hinaus können Abweichungen in der Arzneistofffreigabe bei verschiedenen Chargen desselben Herstellers, teilweise sogar innerhalb einer HerstellungschARGE auftreten (18-20), wie sie auch bei anderen Qualitätsanforderungen, wie etwa Gleichförmigkeit des Gewichts und Einheitlichkeit des Gehalts, zu beobachten sind (24).

Die Entwicklungsqualität solcher Zubereitungen betrifft aber auch die Freisetzungsstabilität, d.h. die Konstanz der Wirkstoffabgabe unabhängig von der Lagerzeit der Arzneiform. Zu dieser Frage gibt es bisher nur eine kleine Zahl von Untersuchungen (5,17,25-28), obwohl komplizierte galenische Systeme eine Änderung der Freisetzungsprofile wahrscheinlich machen. So können Filmüberzüge bei erhöhter Temperatur und Luftfeuchtigkeit einer Alterung unterliegen, die veränderte Resistenz- und Diffusionseigenschaften bedingen (27,29).

Die Wirkstoffresorption ist aber nicht nur von der Zusammensetzung der Retardformulierung und den physiologischen Verhältnissen im Gastrointestinaltrakt abhängig, sondern auch von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffes. Der Anstieg des pH-Wertes vom sauren Bereich im Magen auf Werte von 7-8 in den unteren Darmabschnitten ist für Arzneistoffe mit sauren und/oder basischen Gruppen von Bedeutung, deren Lös-

lichkeit stark vom pH-Wert beeinflusst wird (17,30). Die zusätzlichen pH-Schwankungen, bedingt durch Tageszeit, Ernährung, Alter usw. machen pH-abhängige Freisetzungssysteme zu weniger zuverlässigen Darreichungsformen.

Besondere Probleme treten in diesem Zusammenhang bei schwach basischen Wirkstoffen auf, wie dies im Arbeitskreis von Prof. Thoma am Beispiel der Opiumalkaloide nachgewiesen werden konnte (17).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, die an den Opiumalkaloiden gewonnenen Erkenntnisse bei weiteren schwach basischen Arzneistoffen zu überprüfen und hierfür Resorptionsdepots zu entwickeln.

Wegen der bereits angesprochenen Vorteile von kleinen Partikeln als Wirkstoffreservoir sollte die Arzneiform nach der Anwendung in mehrere oder eine Vielzahl von Untereinheiten zerfallen.

Als Depotkörper konnten hierzu Mikrotabletten, Pellets oder Trägerkristalle benutzt werden, die zur Verzögerung der Wirkstoffabgabe mit Filmmaterialien umhüllt wurden. Dabei waren insbesondere Einflüsse der Überzugsformulierung auf die Arzneistofffreisetzung von Interesse. Durch die Verwendung von Gegenklebemitteln und Weichmacher in unterschiedlichen Konzentrationen sollte deren Auswirkung auf die Wirkstoffdiffusion berücksichtigt werden.

Ein weiteres Teilgebiet der Arbeit galt der Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit von Dihydroergotaminmethansulfonat (DETMS). Diese Substanz ist nur begrenzt löslich, so daß eine Erhöhung der Auflösungsrate für schnell freisetzen- de Tablettenzubereitungen wünschenswert schien.

Zur Beurteilung der pharmazeutischen Qualität der hergestellten Depot-Arzneiformen war es erforderlich, diese mit entsprechenden Retard-Fertigarzneimitteln zu vergleichen, bei denen andere Retardierungsprinzipien eingesetzt werden.

Um schließlich Aussagen über die Freisetzungsstabilität von Depotzubereitungen machen zu können, sollten eingelagerte Diffusions-Mikrotabletten und -Pellets über einen längeren Zeitraum hinweg auf die Gleichmäßigkeit ihrer Wirkstoffabgabe untersucht werden.

B. Ergebnisse der Untersuchungen

I. Retardierung der Freisetzung von Phenothiazin- Neuroleptika mit Diffusionsüberzügen

1. Problematik der Retardierung

Viele retardierungsbedürftige Arzneistoffe liegen in Form von schwachen Basen vor und können damit aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften Probleme bei der Freisetzung aus Retardarzneiformen im Dünndarm aufweisen. Je nach pK_a -Wert der Substanz tritt beim Übergang vom sauren Milieu des Magensaftes in das neutrale Milieu des Dünndarms Ausfällung der freien Base auf, wie am Beispiel von Fluphenazin-2 HCl und Trifluoperazin-2 HCl (Tab. 1) zu ersehen ist.

Arzneistoff	pK_a - Wert	pK_a - Wert Literatur	Trübungs-pH-Wert
Fluphenazin-2 HCl	3,76/7,65	3,90/8,05 (31) 3,6 /7,8 (32)	6,60
Trifluoperazin- 2 HCl	3,89/7,96	3,9 /8,1 (33) 4,10/8,36 (31) 8,1 (34)	6,52

Tab. 1 Beziehung zwischen dem pK_a -Wert und der Löslichkeit von Fluphenazin-2 HCl und Trifluoperazin-2 HCl

Der pK_a -Wert eines Arzneistoffes bestimmt das Mengenverhältnis zwischen dem besser löslichen ionisierten und dem weniger löslichen nichtionisierten Anteil und beeinflusst damit die pH-Abhängigkeit der Löslichkeit. Bei schrittweiser Zugabe von verdünnter Lauge zu wässrigen Lösungen der Wirkstoffe tritt bereits vor Erreichen des zweiten pK_a -Wertes eine Trübung, also eine teilweise Ausfällung der Base ein.

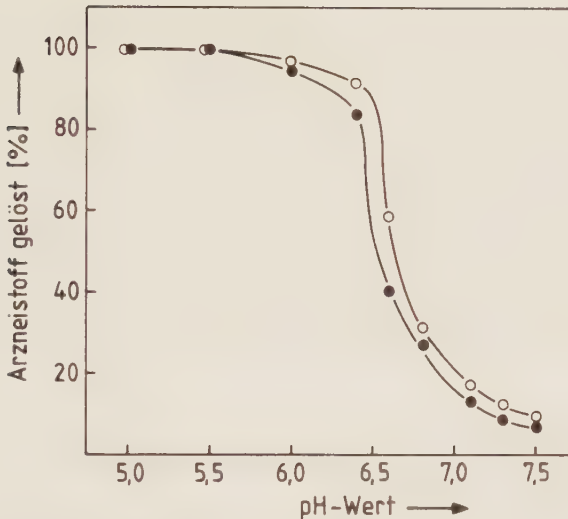


Abb. 1 Löslichkeit von Fluphenazin-2 HCl sowie Trifluoperazin-2 HCl in Mischungen aus Magen- und Darmsaft USP XXI

- Fluphenazin-2 HCl (1 mg/ml)
- Trifluoperazin-2 HCl (1 mg/ml)

Der Einfluß des pH-Wertes auf die Löslichkeit geht ferner aus Abb. 1 hervor, in der das Auflösungsverhalten von Fluphenazin-2 HCl und Trifluoperazin-2 HCl in künstlichen Magen- und Darmsaftmischungen bestimmt wurde. Beide Substanzen sind in Wasser und in saurem Milieu sehr leicht löslich. Ab einem pH-Wert von 6,4 sinkt aber die Löslichkeit rasch ab, um sich bei pH 7,5 einem Endwert von 9% bzw. 6% anzunähern. Die Löslichkeit von Fluphenazin-2 HCl ist bei den jeweiligen pH-Abstufungen gegenüber der von Trifluoperazin-2 HCl leicht erhöht.

Aufgrund der verminderten Wasserlöslichkeit kann bei der in vitro-Prüfung von Retardarzneiformen mit diesen schwachen Basen im ansteigenden pH-Milieu des Half-Change-Testes keine quantitative Freisetzung erwartet werden.

Bei Arzneiformen mit Diffusionsüberzügen kommt es durch den eindringenden künstlichen Darmsaft, dessen pH-Wert über dem

Fällungs-pH des eingearbeiteten Wirkstoffes liegt, zu einer Ausfällung der Base innerhalb des Filmüberzuges. Da nur gelöste Moleküle in der Lage sind, durch den Film zu diffundieren, bleibt der ausgefallene Arzneistoff in der Arzneizubereitung zurück und ist somit nicht pharmazeutisch verfügbar.

Es sollte deshalb versucht werden, durch den Zusatz einer geeigneten Säure die Löslichkeit der Phenothiazin-Abkömmlinge im Inneren von Diffusionsmikrotabletten unabhängig vom pH-Wert der Prüf Flüssigkeit zu gewährleisten und somit eine vollständige Freisetzung der Wirkstoffe zu erreichen.

2. Retardierung der Freisetzung von Fluphenazin-2 HCl mit Hilfe von Diffusionstabletten

Fluphenazin-2 HCl ist ein in 2-Stellung trifluormethyl-substituiertes Phenothiazinderivat, das in der Seitenkette einen alkylierten Piperazinring trägt (Abb. 2).

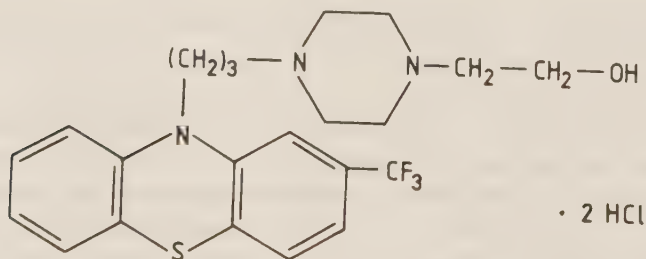


Abb. 2 Strukturformel von Fluphenazin-2 HCl

Es handelt sich um ein sehr wirksames Neuroleptikum, das Chlorpromazin 30 - 50 fach an Wirkungsstärke übertrifft (35) und sich sowohl zur Behandlung akuter schizophrener Schübe als auch zur langfristigen Anwendung bei Rehabilitationsmaßnahmen eignet.

Obwohl die Biologische Halbwertszeit von 14 Stunden (36) zunächst nicht für die Notwendigkeit einer Depot-Arzneiform spricht, werden Langzeitpräparate mit Fluphenazin-decanoat, dem Caprinsäureester des Fluphenazins, schon lange therapeutisch verwendet. Da dieser Ester eine Wirkungsdauer von 2-3 Wochen erreicht, können verspätet auftretende Nebenwirkungen nicht mehr kompensiert werden.

Bei einem oralen Retardpräparat lassen sich dagegen die Nebenwirkungen durch Einführung eines therapiefreien Tages abbauen. Darüber hinaus ist die tägliche einmalige Einnahme eines Arzneimittels leichter in den Tagesablauf einzubauen als die vom Arzt durchzuführende Injektion.

Im Vergleich zu einer schnell freisetzenden Formulierung treten bei der protrahierten Abgabe keine überschießenden Wirkstoffspiegel auf. Als Folge davon kommen die Nebenwirkungen auf das extrapyramidal-motorische System deutlich weniger häufig und ausgeprägt vor.

Der Retardeffekt ermöglicht also eine neuroleptische Therapie mit einer Applikation pro Tag bei wesentlich weniger Nebenwirkungen.

2.1 Herstellung der Diffusionstabletten

Die Retardierung von Opiumalkaloiden mit Hilfe von Diffusionsmembranen konnte in einer vorangegangenen Arbeit (17) durch den Zusatz von Bernsteinsäure verbessert werden.

Zur Prüfung auf Übertragbarkeit dieses Prinzips auf Phenothiazine wurden überzogene Mikrotabletten hergestellt. Um einen gleichmäßigen und einwandfreien Überzug aufbringen zu können, kamen als Preßwerkzeug drageegewölbte Stempel von 5 mm Durchmesser zum Einsatz. Bei einem Tablettensollgewicht von 80 mg können bis zu 5 von diesen Tabletten in einer Hartgelatinekapsel der Größe O eine Dosiereinheit bilden.

Die durchschnittliche Tagesdosis von Fluphenazin-2 HCl beträgt für die ambulante Dauertherapie 0,5 - 6 mg (35). Wegen

der besseren analytischen Nachweisbarkeit sollte die obere Grenze der Dosierung, nämlich 6 mg, in einer Kapsel enthalten sein.

Pro Tablette ergab dies einen Fluphenazin-2 HCl-Anteil von 1,2 mg. Als Rahmenrezeptur für 1000 Tabletten wurde folgende Zusammensetzung gewählt:

Fluphenazin-2 HCl	1,20 g
Bernsteinsäure	76,40 g
Gelatinelösung 4%	q.s.
Talcum	2,00 g
Magnesiumstearat	0,40 g
	80,00 g

Bei einer Tablettencharge wurde Mannit, bei einer anderen Lactose zu Vergleichszwecken anstelle der Bernsteinsäure eingesetzt. Die Mischung aus Wirk- und Hilfsstoffen ergab durch den Zusatz der Gelatinelösung ein Klebstoffgranulat, das nach Trocknung und Zugabe von Talcum und Magnesiumstearat als Gleitmittel auf einer Exzenterpresse zu Tabletten verpreßt wurde.

Das Aufsprühen der Überzüge erfolgte im AEROMATIC-Wirbelsprüngerät Typ Ktre-1 mit Filmcoating-Behälter aus Edelstahl. Als Filmmaterial diente ein Polymethacrylatgemisch RS/RL im Verhältnis 8:2 als 5%-ige Lösung in Isopropanol/Aceton. Die Lacklösung enthielt ferner 10% Dibutylphthalat als Weichmacher und 20% Magnesiumstearat als Gegenklebemittel.

2.2 Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus Diffusions-tabletten

Bei der Freisetzungsprüfung schwacher Basen aus Diffusions-Depotsystemen im ansteigenden pH-Gradienten des Half-Change-Testes ist bei höheren pH-Werten mit Ausfällungen des freigesetzten Wirkstoffes zu rechnen. Deshalb wurde als Prüfmethode eine modifizierte Durchflußzelle gewählt. Das Prüfmedium wurde hierbei der Schwerkraft folgend von oben nach unten durch die Zelle gepumpt, so daß der quantitative Abtransport des ausge-

fallenen Arzneistoffes in die als Fraktionssammler eingesetzten Meßkolben sichergestellt war. Im Eluat erfolgte nach Ansäuern und Auflösen des Niederschlages die spektralphotometrische Bestimmung des stündlich freigesetzten Anteils an Wirkstoff.

Einfluß der zugesetzten Hilfsstoffe auf die Freisetzung

Die beim Half-Change-Test als Mittelwerte aus 4 Parallelversuchen mit je 5 Tabletten erhaltenen Ergebnisse zeigt Abb. 3. Danach erhält man bei Verwendung von Bernsteinsäure eine nahezu vollständige Freisetzung des Wirkstoffes, während die Rezepturen mit Lactose und Mannit als Füllstoff nur etwa 75% Fluphenazin-2 HCl abgeben. Die Formulierungen zeigen den typischen Freisetzungsknick einer pH-abhängigen Arzneistoffabgabe, der durch die Schwerlöslichkeit der Fluphenazinbase in der Tablette bedingt wird. Von der 4. Stunde - dies entspricht einem pH-Wert von 6,8 - bis zur 8. Stunde diffundieren nur mehr 4 bzw. 6% Wirkstoff durch den Filmüberzug, da diese Hilfsstoffe den Innen-pH-Wert der überzogenen Tabletten nicht beeinflussen können. Trotz gleicher Schichtdicke des Filmüberzuges ergeben sich auch während der 1. Stunde mit reinem Magensaft als Elutionsmedium Unterschiede im Diffusionsverhalten. Im besonderen betrifft dies die Mannit-Rezeptur, die erst nach einer Freisetzungsverzögerung von 2 Stunden die Werte der Lactose-Formulierung erreicht. Obwohl der Wirkstoff wegen des sauren Milieus in den ersten 2 Stunden in jeder Charge gelöst vorliegen müßte, ergibt der Zusatz von Bernsteinsäure bereits für die Initialdosis höhere Freisetzungswerte.

Einfluß der Filmdicke auf die Freisetzung

Für die Diffusion von gelösten Molekülen durch eine quellbare, aber unlösliche Membran gilt das Fick'sche Diffusionsgesetz. Danach ist die Dicke der Membran umgekehrt proportional zur Diffusionsgeschwindigkeit einer Substanz (7). Dieser Sachverhalt wird durch die Freisetzungskurven der Abb. 4 bestätigt. Durch die Erhöhung der Schichtdicke von 16 auf 25 µm und über

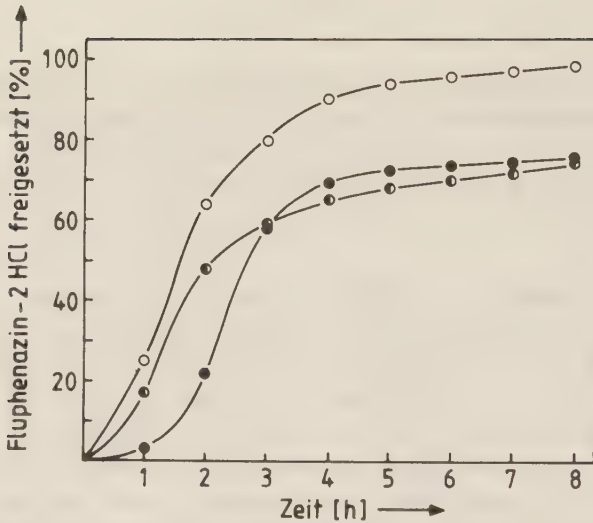


Abb. 3 Einfluß des Füllstoffes auf die Freisetzung von Fluphenazin-2 HCl aus Diffusionstabletten; 16 µm Filmdicke
 -○- Bernsteinsäure -◐- Lactose -●- Mannit

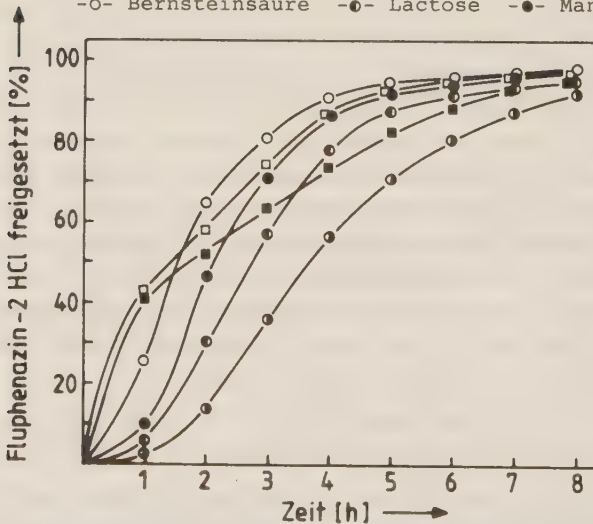


Abb. 4 Einfluß der Filmdicke auf die Freisetzung von Fluphenazin-2 HCl aus Diffusionstabletten mit Bernsteinsäure als Füllstoff
 -○- 16 µm -●- 25 µm -◐- 32 µm -◑- 40 µm
 -□- Kombination 1: 2 Tabl. ohne Überzug
 3 Tabl. mit Überzug 32 µm
 -■- Kombination 2: 2 Tabl. ohne Überzug
 3 Tabl. mit Überzug 40 µm

32 auf 40 μm läßt sich die Abgaberate des Wirkstoffes von anfänglich 5 auf 8 Stunden ausdehnen. Gerade bei den stark verzögert freisetzenden Diffusionstabletten mit 40 μm Schichtdicke erkennt man aber deutlich, daß auch im neutralen Milieu des Half-Change-Testes noch viel Arzneistoff abgegeben wird. Mit dieser weiterreichenden Retardierung ist jedoch eine starke Abnahme der Initialdosis verbunden.

Zur Erhöhung der Initialfreisetzung lassen sich nicht überzogene neben überzogenen Tabletten zu Dosiereinheiten in Hartgelatine kapseln zusammenfassen.

Kombiniert man z.B. zwei nicht überzogene Tabletten (entspricht 40% Wirkstoff) mit drei Tabletten, die einen Retardfilm der Stärke 32 μm aufweisen, erhöht sich die Initialdosis auf 44%. Die Gesamtretardierungsdauer von 6 Stunden ist im Vergleich zu 5 überzogenen Tabletten mit 32 μm Schichtdicke weitgehend unverändert.

Das Freisetzungsprofil läßt sich weiter verbessern, wenn die Filmdicke der überzogenen Tabletten auf 40 μm erhöht wird. Die Initialabgabe verringert sich nur unwesentlich auf 42%, die Erhaltungsdosis wird aber jetzt gleichmäßig über 8 Stunden abgegeben.

3. Retardierung der Freisetzung von Trifluoperazin-2 HCl mit Hilfe von Diffusionstabletten

Trifluoperazin-2 HCl (Abb. 5) ist chemisch eng verwandt mit Fluphenazin-2 HCl, so daß ähnliche Freisetzungsprobleme zu erwarten sind. Die beiden Substanzen unterscheiden sich nur durch die Alkylierung des Piperazinringes in der Seitenkette: Statt einer Hydroxyethyl- trägt Trifluoperazin-2 HCl eine Methylgruppe am Stickstoffatom.

Dieser scheinbar geringe Unterschied führt allerdings zu einem Rückgang der neuroleptischen Potenz auf das 10 - 20-fache von der des Chlorpromazins. Trifluoperazin-2 HCl gehört aber immer noch zu den stark wirksamen Neuroleptika und wird in einer Dosierung von 2 - 30 mg pro Tag bei Angst und Spannungszuständen eingesetzt. Als Antiemeticum verwendet, reduziert

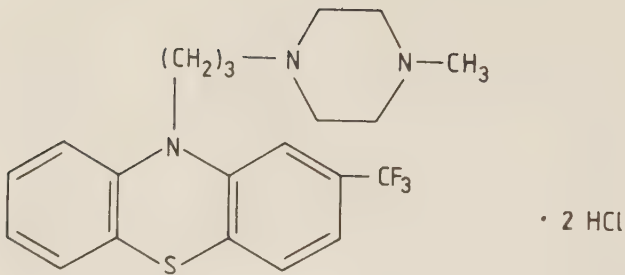


Abb. 5 Strukturformel von Trifluoperazin-2 HCl

sich die Arzneistoffmenge auf 1 - 6 mg täglich (37). Die Angaben über die Biologische Halbwertszeit schwanken stark und reichen von 2,5 bis 12,5 Stunden (38-40).

Da der Wirkstoff nicht in einen öllöslichen Ester übergeführt werden kann, kommt hier der peroralen Anwendung größere Bedeutung zu.

3.1 Herstellung der Diffusionstabletten

In Anlehnung an ein Fertigarzneimittel sollten 2,36 mg Trifluoperazin-2 HCl (entspricht 2,00 mg Trifluoperazin-Base) in einer Dosiereinheit verarbeitet werden. In einer Tablette mußten deshalb 0,472 mg Wirkstoff enthalten sein. Die Rezeptur für die Herstellung von 1000 Tabletten hatte folgende Zusammensetzung:

Trifluoperazin-2 HCl	0,472 g
Bernsteinsäure bzw. Mannit	77,128 g
Gelatinelösung 4%	q.s.
Talcum	2,000 g
Magnesiumstearat	0,400 g
	80,000 g

Zur Überprüfung des Säureeinflusses wurde einer Formulierung wieder Mannit als Füllstoff zugesetzt.

Die Herstellung der Diffusionstabletten erfolgt analog der für Fluphenazin-2 HCl beschriebenen Maßnahmen.

3.2 Bestimmung der Einzeldosierungsgenauigkeit

Die Dosierungsgenauigkeit stellt ein wichtiges Qualitätsmerkmal für einzeldosierte feste Arzneiformen dar. Nach USP XXI dürfen verpreßte Tabletten eine maximale Abweichung von $\pm 15\%$ des Sollwertes aufweisen.

Um den Einfluß der Mischtechnik auf die Gehaltseinheitlichkeit zu untersuchen, wurden die Pulverbestandteile gesiebt und anschließend einmal direkt und einmal nach Herstellung einer Vorverreibung aus 1 Teil Wirkstoff und 9 Teilen Hilfsstoff gemischt.

In Abb. 6 sind die Ergebnisse des Content-Uniformity-Testes dargestellt. Jeder Meßpunkt zeigt dabei den Gehalt einer

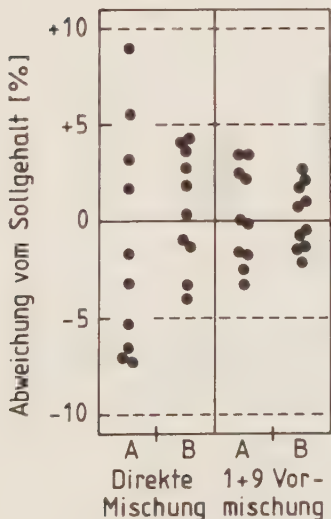


Abb. 6

Einfluß des Mischverfahrens auf die Einzeldosierungsgenauigkeit von Trifluoperazin-2 HCl in Pulvermischungen und Mikrotabletten

A = Pulvermischung

B = Mikrotabletten

untersuchten Einzeldosis. Zur Beurteilung der Mischhomogenität wurden sowohl die Pulvermischungen wie auch die daraus gepreßten Tabletten auf ihren Wirkstoffgehalt geprüft. Obwohl die Schankungen bei der direkten Mischmethode deutlich innerhalb der Toleranzgrenzen der USP XXI liegen, läßt sich die Variationsbreite nach Vormischen von Wirk- und Hilfsstoff weiter verringern. Das Verpressen der Ansätze verbessert die Dosierungsgenauigkeit nochmals auf Abweichungen unter 5% des Sollwertes.

Die Abb. 7 zeigt als weitere statistische Parameter die relativen Standardabweichungen der zehn Gehaltsbestimmungen und der dazugehörigen Tablettengewichte. Entsprechend der geringer werdenden Schwankungsbreite nimmt durch das Vormischen auch die relative Standardabweichung des Wirkstoffgehaltes von ursprünglich 5,8 auf 2,5% bzw. von 3,0 auf 1,7% bei den daraus

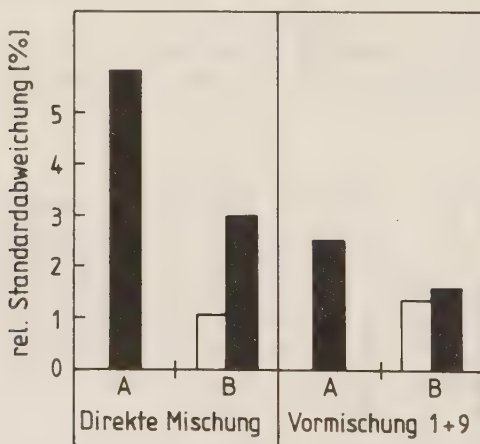


Abb. 7 Relative Standardabweichungen der Gewichtseinheitlichkeit von Trifluoperazin-Tabletten und der Einzeldosierungsgenauigkeit des Wirkstoffes in Pulvermischungen und Mikrotabletten

A = Pulvermischung
B = Mikrotabletten

□ Gewichtsabweichung
■ Einzeldosierungsgenauigkeit

hergestellten Tabletten ab. Beide Tablettenschichten weisen mit Werten von 1,2 und 1,4% eine gute Gewichtseinheitlichkeit auf, obwohl diese bei der direkten Mischung nicht mit einer entsprechend guten Dosierungsgenauigkeit korreliert.

3.3 Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus Diffusions-tabletten

Abb. 8 zeigt die Freisetzungsprofile der überzogenen Tabletten mit 2 mg Trifluoperazin als Wirksubstanz.

Die Wirkstoffabgabe der Vergleichsrezeptur mit Mannit als Füllstoff bricht nach 5 Stunden ab und erreicht nach 8 Stunden nur einen Gesamtwert von 70%. Die säurehaltige Zubereitung

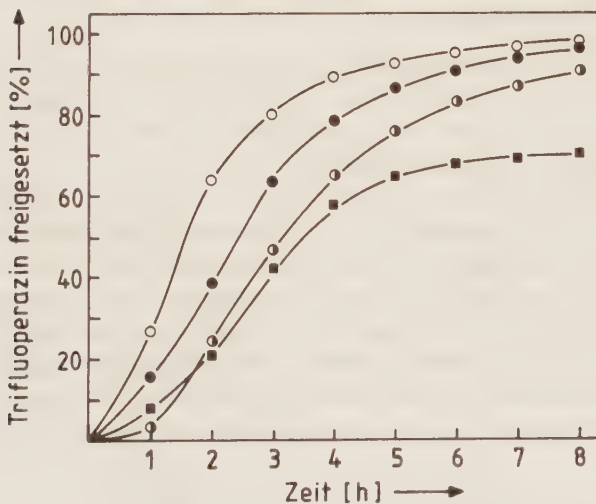


Abb. 8 Einfluß des Füllstoffes und der Filmdicke des Überzuges auf die Freisetzung von Trifluoperazin-2 HCl aus Diffusionstabletten

Füllstoff	Filmdicke
■- Mannit	16 µm
-○- Bernsteinsäure	16 µm
-●- Bernsteinsäure	24 µm
-⊙- Bernsteinsäure	32 µm

ergibt bei gleicher Filmdicke eine höhere Initialdosis, die Retardierungszeit ist jedoch mit etwa 6 Stunden relativ kurz. Die Verbesserung der Arzneistofffreisetzung wird deutlicher, wenn eine Filmdicke von 32 µm gewählt wird. Die Initialabgabe sinkt dadurch unter den Betrag der Mannitformulierung, bis zur 4. Stunde verlaufen dann die beiden Freisetzungskurven annähernd parallel zueinander. Während die Vergleichscharge ab der 5. Stunde den typischen Freisetzungsknick aufweist, steigt die Arzneistoffabgabe der säurehaltigen Mikrotabletten noch um weitere 25% auf einen Gesamtwert von 90% an.

4. Vergleichende Untersuchung der pharmazeutisch-technologischen Qualitätseigenschaften von Phenothiazin-Depot-Fertigarzneimitteln

Ziel der Qualitätsbeurteilung von entsprechenden Fertigpräparaten war es, anhand der Kriterien Einzeldosierungsgenauigkeit und Freisetungsverlauf einen Vergleich mit den hergestellten Diffusionstabletten zu ermöglichen.

Derzeit befinden sich als feste Darreichungsformen 3 Fertig-arzneimittel mit Fluphenazin-2 HCl und 2 mit Trifluoperazin-2 HCl am Markt, von denen jeweils ein Präparat den Wirkstoff in retardierter Form enthält. Die Depotformen beinhalten dieselbe Wirkstoffdosis wie die hergestellten Diffusionstabletten. Das Fluphenazin-Depotpräparat besteht aus einem Mehrschichtendragée mit Retardkern (2), während Trifluoperazin-2 HCl als Hart-gelatinesteckkapsel mit Diffusionspellets in den Handel kommt.

4.1 Bestimmung der Einzeldosierungsgenauigkeit

Analog zu den hergestellten Diffusionstabletten wurden wiederum die Anforderungen der USP XXI zugrundegelegt. Aus Abb. 9 gehen die Ergebnisse des Content-Uniformity-Testes hervor.

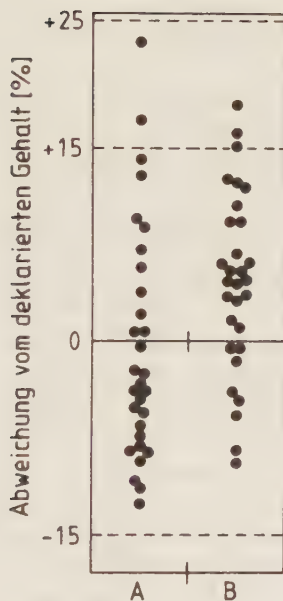


Abb. 9

Einzeldosierungsgenauigkeit
von Phenothiazin-Neuroleptika
in Depot-Fertigarzneimitteln

A = Mehrschichtendragee mit
Fluphenazin-2 HCl als
Wirkstoff

B = Diffusionspellets mit
Trifluoperazin-2 HCl als
Wirkstoff

Bei der Gehaltsbestimmung von je 10 Proben lag beim Mehrschichtendragee 1 Wert und beim Kapselpräparat 2 Werte zwischen 15 und 25% des Sollwertes, so daß jeweils weitere 20 Einheiten geprüft werden mußten.

Das Fluphenazin-Fertigarzneimittel wies zwar einen Durchschnittsgehalt von 99,9% auf, bestand aber durch 2 Abweichungen über $\pm 15\%$ den Test nicht.

Während bei verpreßten Tabletten nur eine von 30 Einheiten mit einem Gehalt über $\pm 15\%$, nicht aber über $\pm 25\%$ zugelassen ist, dürfen bei Kapseln insgesamt 3 Proben zwischen ± 15 und $\pm 25\%$ liegen. Bei den in Kapseln abgefüllten Diffusionspellets überschreiten gerade 3 Dosiereinheiten die 15%-Grenze, so daß die Anforderungen der USP XXI noch erfüllt werden.

4.2 Untersuchung der pharmazeutischen Verfügbarkeit

Aus Abb. 10 sind die Freisetzungprofile der beiden Fertig-
arzneimittel ersichtlich.

Die Initialfreisetzung beträgt bei den Fertigpräparaten je-
weils 34% des verarbeiteten Arzneistoffes. Nach der 1. Stunde
geht die Wirkstoffabgabe stark zurück, die Diffusionspellets
setzen von der 3. bis zur 8. Stunde nur noch 10% Trifluoper-
azin-2 HCl frei und erreichen damit nur 60% Gesamtabgaberate.

Etwas günstiger verhält sich das Schichtendragee im Freiset-
zungstest. Von der 2. bis zur 6. Stunde werden kontinuierlich
4% Fluphenazin-2 HCl pro Stunde abgegeben. Nach der 6. Stunde
steigt die Freisetzungskurve nochmals stark an, da sich der
Retardkern aufzulösen beginnt. Dessen Zerfall ist allerdings

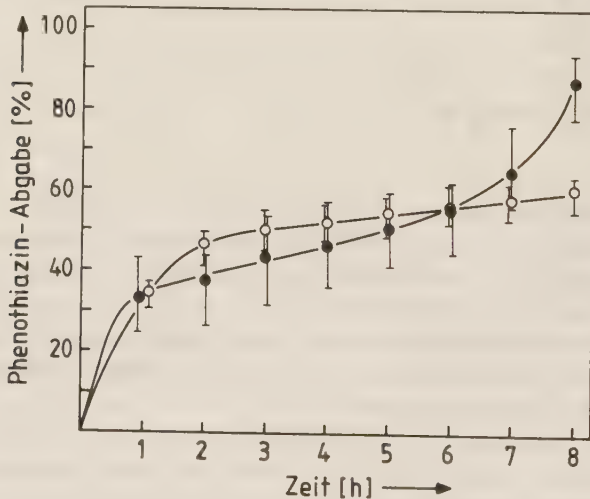


Abb. 10 Freisetzung von Phenothiazin-Neuroleptika
aus Fertigarzneimitteln bei der Prüfung
im Half-Change-Test

Arzneiform		Wirkstoff
-○-	Diffusionspellets	Trifluoperazin-2 HCl
-●-	Schichtdragee	Fluphenazin-2 HCl
— —		Streubereich der Meßergebnisse

nach 8 Stunden noch nicht abgeschlossen, so daß noch 13% Wirkstoff in der Arzneiform zurückbleiben.

Neben dem Freisetungsverlauf ist aber auch die gleichmäßige Arzneistofffreisetzung der einzelnen Dosiereinheiten untereinander für die Qualitätsbeurteilung von Bedeutung. Bei jeweils 10 getesteten Proben ergaben die Diffusionspellets Schwankungen von -5 bis +4% des stündlich abgegebenen Trifluoperazin-Anteils. Größere Abweichungen zeigte hingegen das Mehrschichtendragee, da zu allen Zeiten die Variationsbreiten bei etwa 20% lagen.

5. Diskussion der Ergebnisse

Wie die Untersuchungen zeigen, kann man bereits durch die Bestimmung von physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes abschätzen, ob Freisetzungsprobleme bei der Retardierung schwacher Basen zu erwarten sind. Die ermittelten pK_a -Werte stimmen dabei weitgehend mit Literaturwerten überein. Die Basizität der Phenothiazine wird stark von der Länge der Seitenkette und der Substitution an den basischen Stickstoffatomen bestimmt (41). Die höhere Basizität von Trifluoperazin-2 HCl erklärt sich aus dem Austausch der elektronenziehenden $-CH_2-CH_2-OH$ Gruppe gegen die elektronenspendende Methylgruppe. Der niedrigere zweite pK_a -Wert der Verbindungen von etwa 3,8 zeigt, daß die Protonierung des zweiten Stickstoffatoms durch die Ionisation des ersten erwartungsgemäß erschwert wird.

Aufgrund der leicht schwächeren Basizität von Fluphenazin-2 HCl ist eine vergleichsweise schlechtere Löslichkeit im neutralen pH-Milieu zu erwarten. Die Bestimmung des TrübungspH-Wertes und des Löslichkeits-pH-Profiles deutet jedoch auf eine geringfügig bessere Löslichkeit dieses Arzneistoffes hin, so daß pK_a -Werte und Lösungseigenschaften nur bedingt miteinander vergleichbar sind.

Beurteilung der Dosierungsgenauigkeit

Die Bestimmung der Einzeldosierungsgenauigkeit ergab bei den Mischungen aus Wirk- und Hilfsstoffen sowie den daraus hergestellten Tabletten gute Resultate.

Durch das Sieben der einzelnen Bestandteile werden Agglomerate abgebaut, so daß allein dadurch schon zufriedenstellende Gehaltsschwankungen von 93 - 109% des Sollwertes erreicht werden.

Dieses Ergebnis läßt sich durch Sieben einer Vormischung weiter verbessern. Der überschüssige Hilfsstoff der Vorverreibung separiert dabei die Wirkstoffteilchen voneinander und verhindert das erneute Zusammenhaften nach der Siebpassage.

Die Weiterverarbeitung der Pulvermischungen zu Mikrotabletten schließt im Granuliertvorgang und in der Zugabe der Gleitmittel zwei weitere Mischprozesse ein, welche die Dosierungsgenauigkeit nochmals günstig beeinflussen. Die Kontrolle der Gewichtsabweichungen liefert aber keinen Anhaltspunkt über mögliche Gehaltsschwankungen, wie an den Mikrotabletten zu sehen ist, die nach direkter Mischung der Pulverbestandteile hergestellt wurden.

Das Beispiel der Fertigarzneimittel zeigt ferner, daß solche Gehaltsschwankungen noch nicht hinreichend gelöst sind. Neben den üblichen Dosierproblemen können bei Retardformulierungen durch das Aufbringen von Überzügen zusätzliche Gewichts- und Gehaltsabweichungen auftreten. Ein derartiges Problem ergibt sich besonders beim Aufbringen mehrerer arzneistoffhaltiger Schichten auf Drageekerne. Eine Variationsbreite von 36% bei der Gehalts- und von 27% bei der Gewichtseinheitlichkeit für das Mehrschichtendragee belegen diese Aussage. Obwohl die Dosiergenauigkeit von Pelletpräparaten durch die Verteilung der Gesamtdosis auf viele hundert Untereinheiten allgemein besser beurteilt wird, liegen die Diffusionspellets mit Trifluoperazin-2 HCl als Wirkstoff gerade noch innerhalb der Grenzen des Content-Uniformity-Testes.

Beurteilung der Wirkstoffabgabe aus den Diffusionstabletten

Bei der Freisetzungsprüfung der Diffusionstabletten im Half-Change-Test ergeben sich für beide Wirkstoffe nahezu identische Resultate. Die säurefreien Zubereitungen kommen durch die Ausfällung der Base im neutralen Freisetzungsmedium nur auf eine Gesamtfreisetzung von 70 - 75%. Durch den Zusatz von Bernsteinsäure läßt sich dieses Freisetzungsproblem beheben. Dabei darf angenommen werden, daß die Bernsteinsäure auch im neutralen Milieu den pH-Wert innerhalb der Diffusionstabletten unterhalb des Fällungs-pH-Wertes halten kann.

Für die Aufrechterhaltung des pH-Wertes spielt die Löslichkeit der Säure eine bedeutende Rolle. Schlecht lösliche Säuren besitzen nur eine zeitlich begrenzte Wirkung, während sie bei guter Löslichkeit den Film schneller passieren als der Wirkstoff und sie damit die drohende Ausfällung der Base bei höheren pH-Werten nicht mehr verhindern können (17). Durch die begrenzte Löslichkeit der Bernsteinsäure (1+20 (42)) bleiben sogar nach 8 Stunden noch Restmengen an ungelöster Säure in den ausgelaugten Diffusionshüllen zurück, so daß der erforderliche Effekt lange genug anhält.

Die unterschiedlichen Löslichkeiten der Hilfsstoffe dürften auch für die wechselnden Initialfreisetzungen im sauren Milieu mitverantwortlich sein. Für Lactose und Mannit wird zwar eine identische Löslichkeit von 1+5 (43) angegeben, die Lösungsgeschwindigkeit der Lactose ist jedoch weitaus geringer. Durch die schnelle Auflösung von Mannit an der Tablettenoberfläche erhöht sich innerhalb der Diffusionstabletten die Viskosität der Lösung, die somit eine Art Diffusionsbarriere für den weiteren Flüssigkeitsaustausch bildet. Bernsteinsäure mit ihrer vergleichsweise geringen Löslichkeit liefert demzufolge die höchste Initialdosis, wenngleich bei deren Zusatz noch andere Faktoren, wie die Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes, eine Rolle spielen können.

Die Freisetzung der Phenothiazine läßt sich zwar durch Bernsteinsäure verbessern, doch die Wirkstoffabgabe aus Tabletten, die jeweils gleiche Schichtdicken den Überzuges aufweisen, ist noch unbefriedigend. Während bei geringer Filmdicke die An-

fangsfreisetzung entsprechend hoch, die Erhaltungsdosis aber zu gering ist, kann umgekehrt bei hoher Schichtdicke eine ausreichende Erhaltungsdosis, jedoch nur eine unzureichende Initialfreisetzung erreicht werden. Da sich aber 5 von diesen Mikrotablettten in einer Hartgelatine kapsel zu einer Dosiereinheit vereinen lassen, können diese auch zur Erzielung einer gewünschten Freisetzungsscharakteristik kombiniert werden. Bei oralen Depotpräparaten geht man im allgemeinen davon aus, daß nach Applikation der Zubereitung eine Initialdosis von 20 - 40% der Gesamtdosis abgegeben wird. Zur Erhaltung des Arzneistoffspiegels sollte nach der 4. Stunde ein weiteres Drittel (50 - 70%) und nach der 8. Stunde mindestens 80% des Wirkstoffes freigesetzt sein (1,5).

Eine Freisetzungskurve, die diesen Anforderungen entspricht, erhält man durch Kombination von zwei nicht überzogenen Tabletten mit drei überzogenen der Schichtdicke 40 µm. Die sofortige Freisetzung des Wirkstoffes aus den nicht überzogenen Tabletten kompensiert hierbei die Quellungszeit des Films der überzogenen Formlinge und sichert eine ausreichende Initialdosis. Durch die vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten der Tabletten kann dabei zusätzlich die Abgaberate den erwünschten in vivo-Werten angepaßt werden.

Beurteilung der Arzneistoffabgabe von Depot-Fertigarzneimitteln

Beide Fertigpräparate weisen zwar eine genügend hohe Anfangsfreisetzung von 34% auf, die Gesamtabgabemenge ist aber bei den Diffusionspellets generell, beim Mehrschichtendragee zwischen der 2. und 6. Stunde zu gering. Das Retarddragee gibt erst mit dem Zerfall des Kerns wieder größere Mengen Fluphenazin-2 HCl ab, so daß sich ein stufenförmiges Freigabeprofil mit einem Plateau zwischen der 2. und 6. Stunde ergibt. Der Freisetzungsknick der Pelletzubereitung steht in Widerspruch zu einer anderen Arbeit (44), in der für dieselbe Arzneiform, allerdings unter anderen Versuchsbedingungen, eine Abgaberate von 85% nach 6 Stunden angegeben wird.

Auffallend am Retarddragee waren auch die starken Schwankungen der stündlich ermittelten Abgaberraten. Dabei muß berücksichtigt werden, daß das Schichtdragee zusätzlich Wirkstoff in der Drageehülle enthält. Eine ungleichmäßige Verteilung von Arzneistoff und Überzugsmaterial kann zu derlei Schwankungen Anlaß geben. Die mangelnde Gleichförmigkeit des Gewichtes ist ebenfalls Ausdruck dieses möglichen Sachverhalts. Darüber hinaus ist ein einzelner, zerfallender Depotkörper naturgemäß anfälliger für mechanische Einflüsse der Freisetzungsprüfung.

Bei Diffusions-Arzneiformen spielt dieser Faktor wegen der Formstabilität des Arzneistoffträgers eine untergeordnete Rolle. Unter diesem Gesichtspunkt sowie der Verteilung des Wirkstoffes auf viele Untereinheiten ist die Streubreite der Diffusionspellets mit Werten von 10% relativ hoch. Da dieses Präparat aber vier verschiedene Pelletsorten enthält, könnte sie auf Unregelmäßigkeiten im Abfüllvorgang zurückzuführen sein.*)

*) Die Untersuchungsergebnisse basieren auf Verwendung eines Freisetzungsmodells und beziehen sich nur auf eine Charge des betreffenden Fertigarzneimittels. Wegen der Schwankungsbreite der Werte besonders in Abhängigkeit vom Freisetzungsverfahren und möglicher Abweichungen in vivo, sind weitergehende Feststellungen nicht möglich und nicht beabsichtigt.

II. Retardierung der Freisetzung von Vincamin mit Diffusionsüberzügen

Vincamin, das Hauptalkaloid des kleinen Immergrüns (Vincaminor L.), wurde 1953 erstmalig isoliert (45). Seiner Struktur nach (Abb. 11) handelt es sich um ein pentacyclisches Indolalkaloid, dessen chemische Bezeichnung entweder vom Eburnamenin- oder vom Naphthyridin-Grundgerüst abgeleitet wird.

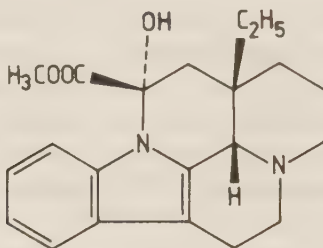


Abb. 11 Strukturformel von Vincamin

Die Substanz wird seit mehreren Jahren bei der Therapie cerebraler arterieller Durchblutungsstörungen eingesetzt. Über den genauen Wirkungsmechanismus der Verbindung gibt es bis jetzt keine eindeutigen Vorstellungen. Als häufigster Erklärungsversuch wird eine Verbesserung der cerebralen Mangel durchblutung und der metabolischen Verhältnisse im Gehirn angeführt.

Die kurze biologische Halbwertszeit des Alkaloids von etwa 2 Stunden (46,47,48) und die erforderliche langfristige Therapie gerechtfertigen die Entwicklung einer Darreichungsform mit protrahierter Wirkstoffabgabe.

Als Retardierungsprinzipien werden bisher beschrieben:

- die Einbettung in Polymer- und Fettmatrices (49,50)
- die Fixierung an Ionenaustauscher (49,51), die in Kapseln abgefüllt, zu Tabletten verpreßt oder zu Suspensionen weiterverarbeitet werden

- die Herstellung von Retardpellets mit 3-stufigem Aufbau (52)
- die Herstellung von hydrophilen Gerüsttablets unter Zusatz von Bernsteinsäure, Oxalsäure (!) und Weinsäure (30).

Mit Ausnahme der letzten Untersuchung werden bei diesen Depot-Arzneiformen keine Freisetzungprobleme erwähnt, obwohl die geringe Löslichkeit von Vincamin im neutralen pH-Bereich eine unvollständige Wirkstoffabgabe erwarten läßt.

Wie aus Abb. 12 hervorgeht, ist die Vincamin-Base im sauren Milieu unter Salzbildung sehr leicht löslich. Nach Überschreiten des pH-Wertes 3 geht die Löslichkeit deutlich zurück, bei einem pH-Wert von 6 sind noch etwa 12%, bei pH = 7 nur mehr 2% der eingesetzten Substanz in Lösung.

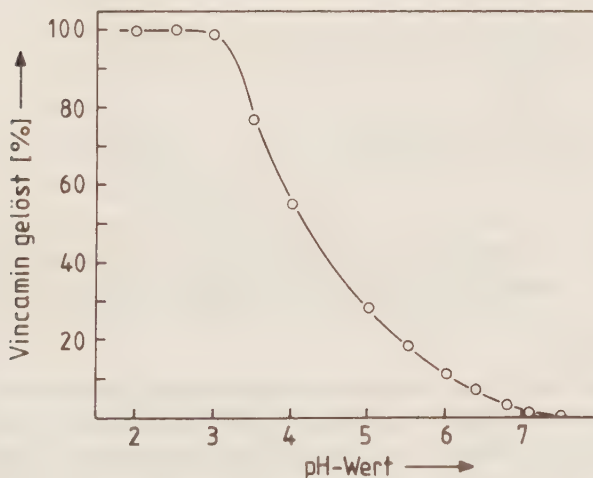


Abb. 12 Löslichkeit von Vincamin in Mischungen aus Magen- und Darmsaft USP XXI

Diese Befunde waren Anlaß für eine Überprüfung der Vincamin-Freisetzung aus Diffusions-Arzneiformen. Zur Beurteilung ihrer pharmazeutischen Qualität wurden entsprechende Depot-Fertigarzneimittel in die Untersuchungen miteinbezogen.

1. Herstellung und Prüfung von Vincamin-Diffusionstabletten

Die Dosierung von Vincamin beträgt bei Dauerbehandlung im allgemeinen 60 mg pro Tag. Die Hersteller von Handelspräparaten empfehlen die zweimalige tägliche Einnahme einer Depotform mit 30 mg Vincamin, um einen gleichmäßig therapeutisch wirksamen Blutspiegel aufrechtzuerhalten.

Für die Entwicklung einer Retardzubereitung wurden zunächst Mikrotabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 6 mg hergestellt. 5 dieser Tabletten werden nach dem Aufsprühen des Diffusionsfilmes in Hartgelatine kapseln abgefüllt und bilden somit eine Dosiereinheit von 30 mg Vincamin. Die Formulierung für 1000 Tabletten enthält folgende Bestandteile:

Vincamin	6,00 g
Bernsteinsäure bzw. Mannit	71,60 g
Gelatinelösung 4%	q.s.
Talcum	2,00 g
Magnesiumstearat	0,40 g
	80,00 g

Die Bernsteinsäure soll während der Freisetzungsprüfung der überzogenen Tabletten ein saures Binnenmilieu in den Tabletten aufrechterhalten und damit den Wirkstoff für die Diffusion in Lösung halten. Mannit dient als Füllstoff in einer Vergleichsrezeptur.

Die Herstellung, das Überziehen und die Freigabepfung des Arzneistoffes erfolgt nach dem für Phenothiazin-Tabletten beschriebenen Verfahren. Als Filmbildner wurde eine Mischung aus Polymethacrylat Typ RS und RL im Verhältnis 8:2 mit einem Zusatz von 10% Dibutylphthalat als Weichmacher verwendet.

Wie aus Abb. 13 hervorgeht, geben die mannithaltigen Rezepturen im ansteigenden pH-Gradienten des Half-Change-Testes ab der 3. Stunde praktisch keinen Wirkstoff mehr ab. Ihre Gesamtfreisetzung beläuft sich - je nach Filmdicke - auf 43 bzw. 63%. Durch den Zusatz von Bernsteinsäure läßt sich auch bei der Verarbeitung von Vincamin eine vollständige Freisetzung des Arzneistoffes erzielen. Eine Filmdicke von 24 µm

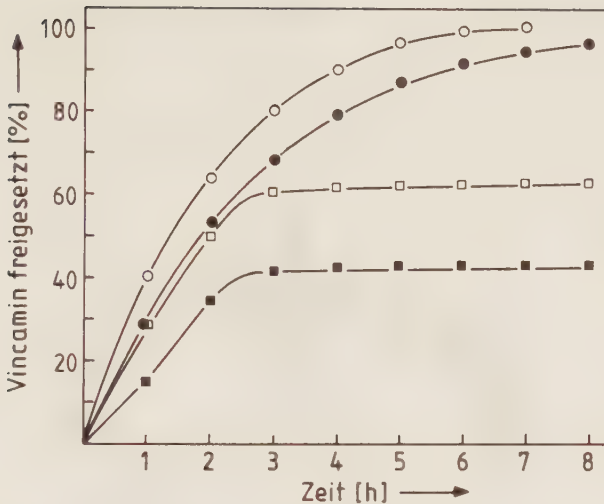


Abb. 13 Einfluß des Füllstoffes und der Filmdicke
auf die Freisetzung von Vincamin aus
Diffusionstabletten

Füllstoff		Filmdicke
-○-	Bernsteinsäure	24 µm
-●-	Bernsteinsäure	32 µm
-□-	Mannit	24 µm
-■-	Mannit	32 µm

führt bei einer Initialabgabe von 40% zu einer Retardierungsdauer von etwa 6 Stunden.

Erhöht man die Schichtdicke auf 32 µm, so ist die Initialfreisetzung der säurehaltigen Zubereitung nahezu identisch mit derjenigen der Vergleichsrezeptur mit 24 µm Filmdicke. An diesen anfangs parallel verlaufenden Freisetzungskurven läßt sich erkennen, daß die Bernsteinsäure bereits nach 2 Stunden zu einer Verbesserung der Wirkstoffdiffusion führt. Dies äußert sich in einer vergleichsweise 5% höheren Abgaberate zwischen der 2. und der 3. Stunde, die anschließend kontinuierlich auf einen Gesamtwert von 90% ansteigt.

2. Herstellung und Prüfung von Vincamin-Diffusionspellets

Die Herstellung der arzneistoffhaltigen Pellets erfolgte nach einem im Arbeitskreis THOMA (17) erprobten Verfahren unter Verwendung einer Zahnrad-Granulatformmaschine (vgl. Exp. Teil). Dabei wird das Gut in einen Trichter gegeben und von den ineinandergreifenden Zahnradwalzen eingezogen (Abb. 14).

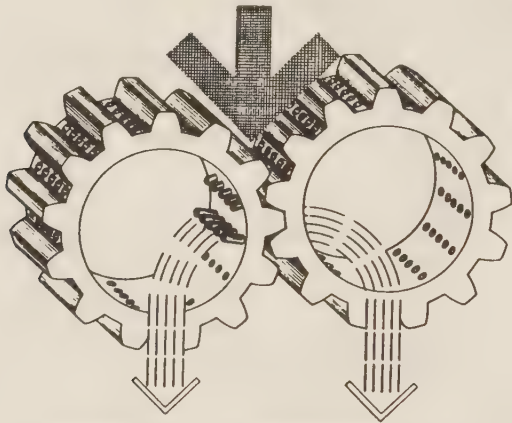


Abb. 14 Schematische Darstellung des Funktionsprinzips einer Zahnrad-Granulatformmaschine nach (53)

Das Material wird durch Düsenplättchen, die sich zwischen den Zähnen im Zahngrund befinden, in den Hohlraum der Walzen gepreßt, wo die Granulatstränge von einem Abstreifer abgeschnitten werden (53,54). Da die Granulatlänge direkt vom Zahn-lückenvolumen abhängt, können bei ausreichendem Fließverhalten des Gutes gleichmäßige Granulatstränge erhalten werden. Diese muß man durch geeignete Desagglomerationsverfahren weiter abbauen, damit sie sich dosiergenau in Hartgelatine kapseln abfüllen lassen.

Auf diese Weise hergestellte Pellets werden auch als Zylindergranulate bezeichnet.

Herstellung der Formgranulate

Für die Entwicklung der nachfolgenden Formulierung wurden die früher gemachten Erfahrungen bei der Pelletisierung von Kaliumchlorid (17) zugrundegelegt. Da bei der Granulatformung mit gelochten Kompaktierwalzen trockene Pulver zu Pellets verpreßt werden, muß man schmelzende oder plastifizierende Bindemittel zusetzen. Als geeigneter Hilfsstoff, der sowohl Gleit- wie Bindemittleigenschaften besitzt, hat sich dabei gepulvertes Hartparaffin bewährt. Der Herstellungsansatz für 500 g Pelletrohprodukt besitzt somit folgende Zusammensetzung:

Vincamin	50,0 g
Hartparaffin ter'Hell Typ 100®	50,0 g
Bernsteinsäure bzw. Mannit	400,0 g
	500,0 g

Für eine genaue Dosierung des Wirkstoffes nach Abfüllen der Pellets in Kapseln ist neben deren Füllgewicht in einer bestimmten Kapselgröße auch der mengenmäßige Anteil des Überszuges zu berücksichtigen, der erst in einem weiteren Arbeitsschritt aufgesprüht werden muß. In Vorversuchen wurde für die Kapselgröße 1 ein Füllgewicht von 330 mg und als Lackbedarf ein Wert von ungefähr 10% bezogen auf das Pelletgewicht ermittelt. Damit reduziert sich das effektive Füllgewicht auf annähernd 300 mg, so daß ein Wirkstoffgehalt von 30 mg Vincamin pro Kapsel erreicht wird. Der Einfluß des Mengenanteils der Bernsteinsäure wurde anhand eines 4-fachen sowie eines 8-fachen Überschusses an Säure überprüft. Zu Vergleichszwecken wurde wieder eine Pelletcharge mit Mannit anstelle der Bernsteinsäure hergestellt.

Desagglomeration der Granulatstränge

Da die innerhalb der Hohlwalzen angebrachten Abstreifer die Länge der Formgranulate auf maximal 20 mm begrenzen, zur dosiergenauen Abfüllung aber Pellets mit einer Materiallänge von 2-3 mm benötigt werden, ist eine Verkürzung der Granulatstränge erforderlich. Sie wurde mit dem ERWEKA-Feuchtgranu-

lierer Typ FGS, in den ein Sieb der Maschenweite 1,6 mm eingespannt war, bei langsamer Geschwindigkeit (Stufe 1) durchgeführt. Dabei wird das trockene Primärprodukt mit Hilfe einer wippenden Welle durch ein Sieb gedrückt und dabei gebrochen.

Die Korngrößenverteilung der daraus gewonnenen Pellets sowie die Höhe des Pulveranteils gibt Abb. 15 wieder.

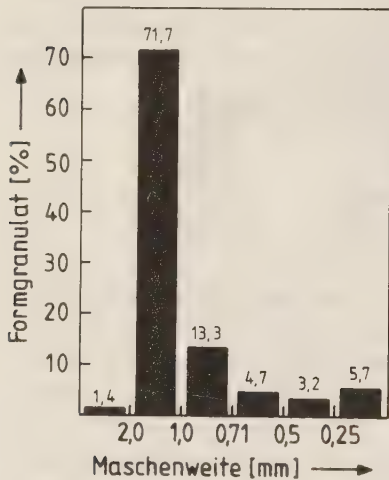


Abb. 15

Korngrößenspektrum bei der Desagglomeration von Formgranulatsträngen mit dem ERWEKA-Feuchtgranulierer (Siebmaschenweite 1,6 mm)

Die Hauptfraktion, mit der die weiteren Versuche durchgeführt wurden, liegt mit einem Anteil von knapp 72% zwischen 1,0 und 2,0 mm. Der anfallende Feinanteil in Höhe von 27% wird in den Herstellungsprozeß zurückgeführt.

Lackierung der Pellets im Wirbelschichtverfahren

Die Siebfraction von 1,0 - 2,0 mm aus dem Desagglomerationsprozeß wurde im AEROMATIC-Wirbelsprüngerät mit einem Retardlack überzogen. Als Filmbildner diente Polymethacrylat Typ RS in 5%-iger Lösung in Isopropanol/Aceton mit 10% Dibutylphthalat als Weichmacher und 20% Magnesiumstearat als Gegenklebmittel. Wegen der bei Pellets im Vergleich zu Tabletten größeren Oberfläche erwies sich hier der Einsatz des schwerdurch-

lässigen Polymethacrylattyps RS nötig anstelle der bei Tabletten verwendeten leichter durchlässigen Lackmischung der Typen RS und RL im Verhältnis 8:2.

Prüfung der Diffusionspellets auf Gleichförmigkeit des Gewichtes und des Gehaltes

Da zylindrisch geformte Diffusionspellets ein schlechteres Fließverhalten als die häufig verwendeten Zuckerkügelchen erwarten lassen, ist bei deren Abfüllung in Hartgelatine kapseln die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gewichtes von Bedeutung.

Die zulässige Toleranz für die Abweichung bei der Prüfung von Kapseln mit einem Gewicht über 300 mg beträgt nach Ph. Eur. $\pm 7,5\%$. Mit Hilfe einer APONORM-Kapselmaschine wurde eine säurehaltige und mit einem Diffusionsfilm von 28 μm retardierte Pelletcharge im Rezepturmaßstab in Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

In Tab. 2 sind für das Füllgewicht und den Wirkstoffgehalt die statistischen Parameter angeführt.

Die Aufstellung macht deutlich, daß die Arzneibuchanforderungen leicht erfüllt werden und keinerlei Dosierprobleme auftreten.

Auswertungskriterium	Füllgewicht	Wirkstoffgehalt
Durchschnittswert	334,1 mg	99,2 %
max. Abweichung (-)	2,1 %	2,2 %
max. Abweichung (+)	3,1 %	2,0 %
rel. Standardabweichung	1,35%	1,42%

Tab. 2 Gleichförmigkeit des Gewichtes und des Gehaltes von überzogenen Vincaminpellets auf Formgranulatabasis

Prüfung der Vincamin-Freisetzung aus Diffusionspellets

Das Freigabeverhalten von Vincamin aus Diffusionspellets ist erst bei höherer Schichtdicke des Überzuges vom Mengenanteil der zugesetzten Bernsteinsäure abhängig (Abb. 16).

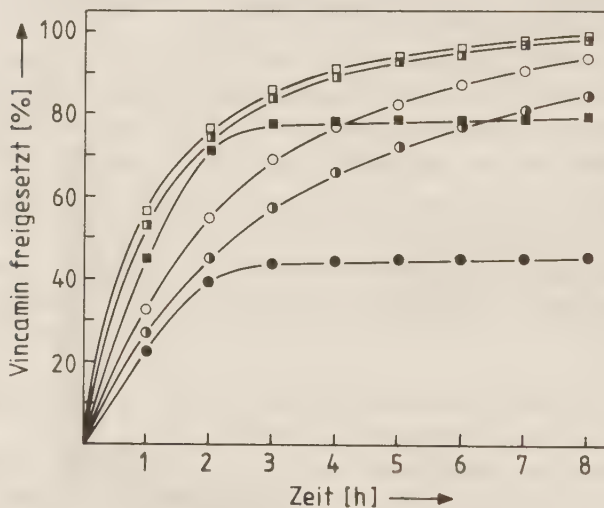


Abb. 16 Einfluß der Filmdicke und des Mengenverhältnisses von Vincamin zu Bernsteinsäure auf die Freisetzung des Wirkstoffes aus Diffusionspellets

	Mengenverhältnis Vincamin : Bernsteinsäure	Filmdicke
-□-	1 : 8	20 µm
-▤-	1 : 4	20 µm
-■-	1 : 0	20 µm
-○-	1 : 8	28 µm
-◐-	1 : 4	28 µm
-●-	1 : 0	28 µm

Bei einer Filmdicke von 20 µm, die mit einer Initialdosis von 55% noch nicht stark retardierend wird, ist der Freisetzungsverlauf bei 4-fachem und 8-fachem Säureüberschuß fast identisch. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei einer Schichtdicke von 28 µm doch ein Vorteil des höheren Bernsteinsäureanteils.

Die Gesamtabgaberate ist bei 4-fachem Überschuß mit einem Wert von 84% fast um 10% geringer als bei einem Verhältnis von 1 : 8, obwohl beide Formulierungen ihren Wirkstoff pH-unabhängig freisetzen. Die Zubereitungen ohne Bernsteinsäure erreichen zwar annähernd die Initialfreisetzungen der säurehaltigen Rezepturen, geben aber oberhalb des pH-Wertes von 6,4 praktisch keinen Wirkstoff mehr ab. Sie weisen damit eine typisch pH-abhängige Knickkurve auf, wie sie bei den säurefreien Diffusionstabletten ebenfalls zu beobachten war. Die erreichte Gesamtfreisetzung beträgt in Abhängigkeit von der Filmdicke 45 bzw. 78% Vincamin.

3. Herstellung und Prüfung von Diffusionskristallen

Die Untersuchungen an den Diffusionspellets haben gezeigt, daß ein möglichst hoher Bernsteinsäure-Überschuß die Freisetzung von Vincamin am günstigsten beeinflusst. Es war daher naheliegend, die Bernsteinsäure allein ohne weitere Hilfsstoffzusätze als Trägermaterial für den Wirkstoff zu benutzen. Ebenso wie man Zuckerkügelchen mit Arzneistoffen imprägnieren, mit einem Retardfilm besprühen und in Kapseln abfüllen kann, läßt sich dies mit Kristallen geeigneter Größe durchführen. Zu kleine Kristalle neigen bei den erforderlichen Verfahrensschritten erfahrungsgemäß leicht zum Verkleben, während sich bei zu großen Kristallen die Dosierungsgenauigkeit der Kapseln verschlechtert. Für die Versuche wurde deshalb eine Kornklasse von 0,5 - 0,8 mm benutzt, die zu 60% in einer kristallinen Handelsware enthalten war. Die Bernsteinsäurekristalle entsprachen damit in ihrer Größe den üblichen Pelletdimensionen.

Imprägnierung der Bernsteinsäurekristalle

Zur Aufbringung des Wirkstoffes auf die Kristalloberfläche wurden 373,5 g dieser Kristallfraktion im AEROMATIC-Wirbelschichtgerät mit folgender Arzneistofflösung besprüht:

Vincamin	30,0 g
Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat® 606)	15,0 g
1,2-Propylenglykol	1,5 g
Dichlormethan	442,8 g
Methanol	110,7 g
	600,0 g

Bei einem Füllgewicht der Kristalle von 420 mg in Kapselgröße 1 ergab sich somit eine Dosierung von 30 mg Vincamin pro Kapsel. Der Celluloseäther in der Imprägnierlösung erfüllt gleichermaßen die Funktion eines Filmbildners wie die eines Bindemittels und sorgt dadurch für eine ausreichende Haftung der Wirksubstanz auf der Kristalloberfläche. Propylenglykol dient in einer Konzentration von 10% als Weichmacher für die Hydroxypropylmethylcellulose.

In Tab. 3 sind die Werte für die Gewichtseinheitlichkeit und die Dosierungsgenauigkeit der imprägnierten Kristalle nach der Kapselabfüllung zusammengestellt.

Auswertungskriterium	Füllgewicht	Wirkstoffgehalt
Durchschnittswert	418,6 mg	97,1 %
max. Abweichung (-)	0,84%	1,30%
max. Abweichung (+)	1,52%	1,53%
rel. Standardabweichung	0,60%	0,84%

Tab. 3 Gleichförmigkeit des Gewichtes und des Gehaltes von imprägnierten Bernsteinsäurekristallen

Die Prüfung der Gewichtseinheitlichkeit ergab mit einer Variationsbreite von 2,36% nur geringfügige Abweichungen vom Mittelwert. Durch die Verteilung des Wirkstoffes auf eine Vielzahl von Untereinheiten - in einer Kapsel der Größe 1 sind über 1500 Kristalle enthalten - schwankt der Vincamin-Gehalt ebenfalls nur geringfügig. Auffällig ist lediglich eine leichte Unterdosierung der Kapseln von knapp 3%, die durch Wirkstoffverluste beim Imprägnierverfahren bedingt sein kann.

Sprühlackierung der Kristalle in der Wirbelschicht

Nach Fixierung des Arzneistoffes auf den Kristallen müssen zusätzliche Filmschichten aufgebracht werden, um die Wirkstoffabgabe gezielt zu steuern. Die für das gewünschte Freisetzungsprofil erforderliche Lackmenge muß beim Imprägnieren der Kristalle in einer entsprechend höheren Dosierung berücksichtigt werden.

Aufgrund der vergleichsweise großen Oberfläche der verwendeten Säurekristalle neigen diese bei der Sprühlackierung zum gegenseitigen Verkleben. Das Entstehen derartiger Kristallaggregate muß aber verhindert werden, um eine Verschlechterung des Fließverhaltens und damit der Dosierungsgenauigkeit der abgefüllten Kapseln zu vermeiden. Da beim Trocknungsprozeß oder bei mechanischer Belastung durch Abfüllvorgänge ein Abreißen verklebter Kristalle eintreten kann, besteht zusätzlich das Risiko veränderter Initialfreisetzungen. Diese Verklebungstendenz kann durch Erhöhung des Trennmittelanteils in der Lacksuspension herabgesetzt werden.

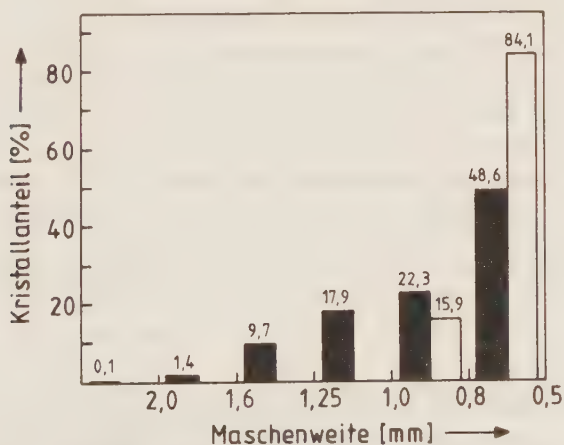


Abb. 17 Einfluß der Magnesiumstearatkonzentration in der Lackrezeptur auf das Korngrößenspektrum von retardierten Bernsteinsäurekristallen

■ 20% Magnesiumstearat
□ 50% Magnesiumstearat

Wie die Krongrößenverteilungen überzogener Kristalle (6,3% Filmmaterial) in Abb. 17 zeigen, besitzen bei einer Konzentration von 50% Magnesiumstearat im Filmüberzug noch 84% der Kristalle die ursprüngliche Korngröße. Bei den restlichen 16%, deren Größe zwischen 0,8 und 1,0 mm liegt, handelt es sich ebenfalls um Einzelkristalle, die allein durch die aufgesprühte Lackmenge die Grenze von 0,8 mm überschreiten. Ein Anteil von 20% Magnesiumstearat führt hingegen zu Kristallagglomeraten, die überwiegend 0,8 - 1,6 mm groß sind.

Prüfung der Freisetzung von Vincamin aus Diffusionskristallen

Die Prüfung der Wirkstofffreisetzung erfolgte in Durchflußzellen nach dem modifizierten Half Change-Verfahren.

Zur Verbesserung der Benetzbarkeit wurde den Kristallen 0,5% hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil® 200) zugemischt. Der Zusatz führt gleichzeitig zu einer geringeren elektrostatischen Aufladung der Teilchen bei der Kapselabfüllung.

Zur Charakterisierung der für die Retardierung notwendigen Lackmengen wird in Abb. 18 der Begriff Lacktrockensubstanz verwendet. Die Einführung dieser Bezeichnung ist erforderlich, weil bei den kleinen Kristallen die Schichtdicke des Überzuges nicht mehr exakt bestimmt werden kann. Der Ausdruck gibt allein den prozentualen Anteil des Filmbildners am Kristallgewicht wieder, weitere Hilfsstoffe des Überzuges wie Weichmacher oder Gegenklebemittel sind darin nicht eingeschlossen.

Der verwendete Diffusionsfilm Polymethacrylat Typ RS enthielt zusätzlich 10% Dibutylphthalat und 50% Magnesiumstearat. Die Mengenangabe der Hilfsstoffe ist auf die Trockensubstanz des Filmbildners bezogen.

Wie aus Abb. 18 hervorgeht, liegt bei einem Filmauftrag von 6,3% die Initialdosis mit 72% sehr hoch, die Retardierungszeit beträgt lediglich 4 Stunden. Erhöht man die Lacktrockensubstanz auf 9,4%, sinkt die Initialfreisetzung auf 42%, nach 4 Stunden sind 87% Vincamin abgegeben, zu denen in der restlichen Prüfzeit noch 10% Arzneistoff hinzukommen. Eine stärkere Verzögerung der Freisetzung erhält man, wenn die Kri-

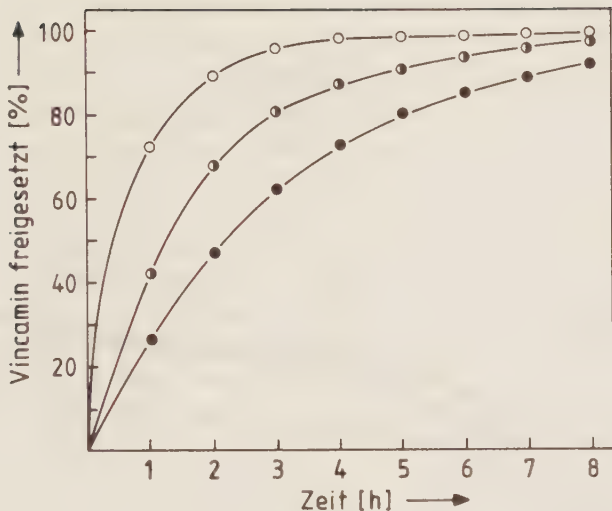


Abb. 18 Einfluß der Filmauftragsmenge auf die Freisetzung von Vincamin aus imprägnierten und überzogenen Bernsteinsäurekristallen

- 6,3% Lacktrockensubstanz
- 9,4% Lacktrockensubstanz
- 12,5% Lacktrockensubstanz

stalle mit 12,5% Filmbildner umgeben sind. Nach einer Abgabe von 26% während der ersten Stunde erfolgt eine kontinuierliche Wirkstoffdiffusion über 8 Stunden bis hin zu einer Gesamtfreisetzungsrate von 92%.

4. Untersuchung der Pharmazeutischen Verfügbarkeit von Vincamin-Depot-Fertigarzneimitteln

Nach "Rote Liste" 1985 befinden sich derzeit 8 Fertigarzneimittel mit verzögerter Vincamin-Freisetzung am Markt. Der Wirkstoffgehalt der Präparate schwankt zwischen 20 und 60 mg, liegt aber in der Regel bei 30 mg (siehe Legende zu Abb. 19).

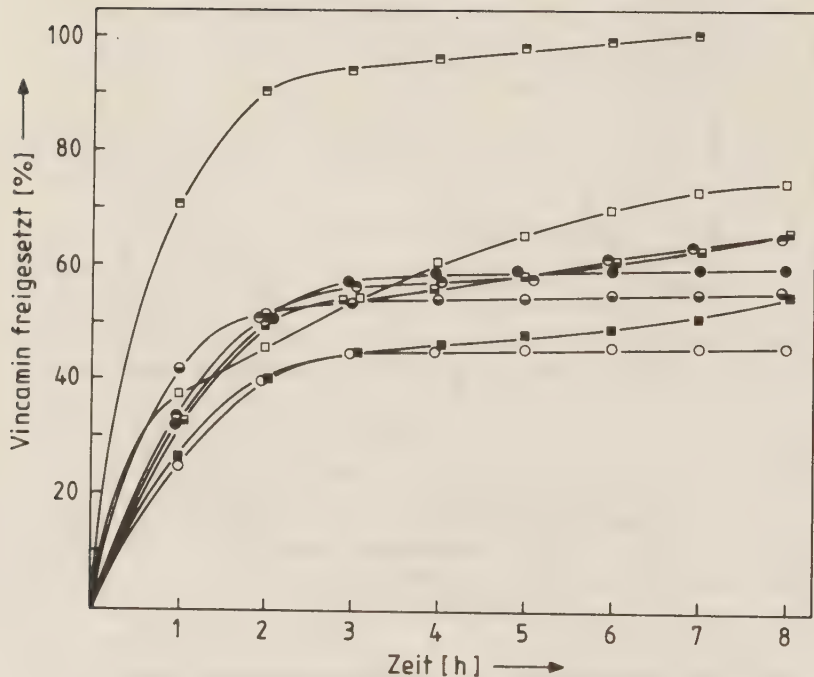


Abb. 19 Freisetzung von Vincamin aus Depot-Fertigarzneimitteln bei der Prüfung im Half-Change-Test mit Hilfe von Durchflußzellen

Präparat	Wirkstoffgehalt	Arzneiform
-○-	A 30 mg	Retardtablette
-●-	B 30 bzw. 60 mg	Retardtablette
-◐-	C 30 mg	Retardtablette
-◑-	D 20 mg	Depotdragee
-□-	E 30 mg	Mehrschichtendragee
-◒-	F 30 mg	Diffusionspellets
-◓-	G 30 mg	Diffusionspellets
-◔-	H 30 mg	Diffusionspellets

Als Retardierungsprinzipien für Vincamin werden bei Fertig-
arzneimitteln die Einbettung in Polyacrylat-Depotkomponenten
(Präparat B), die Verarbeitung zu Diffusionspellets (Präpa-
rate F und H) sowie die Herstellung von Mehrschichtendragees
mit Retardkern (Präparat E) angegeben (55).

Wie aus Abb. 19 hervorgeht, ergab die Untersuchung des Frei-
gabeverhaltens mit der in den vorangegangenen Arbeiten ver-
wendeten Versuchsanordnung bei 7 von 8 Präparaten eine unvoll-
ständige Wirkstoffabgabe. Lediglich Präparat F setzt nach 7
Stunden die Gesamtmenge an eingearbeitetem Vincamin frei. Die
zeitliche Verzögerung der Arzneistoffabgabe ist jedoch gering,
da nach 1 Stunde bereits 70% und nach 2 Stunden 90% Wirkstoff
in den Eluaten nachweisbar sind.

Die Initialfreisetzungen der übrigen Fertigarzneimittel lie-
gen mit Werten zwischen 25 und 42% tiefer, die aus diesen Prä-
paraten verfügbare Wirkstoffmenge erreicht aber nach 8 Stunden
nur insgesamt 45 bis 74% des deklarierten Gehaltes. Besonders
deutlich ist der Freisetzungsknick bei den Präparaten A, C
und D ausgeprägt, die nach der 3. Stunde fast keinen Wirkstoff
mehr abgeben.

Ähnliche Freigabeprofile weisen die Präparate B, G und H auf,
wobei hier die Freisetzungskurven nach 5 Stunden wieder leicht
ansteigen und somit weitere 8 - 10% Vincamin verfügbar werden.

Allein das Drageepräparat E, das aus 3 übereinandergelagerten
Tablettenpreßlingen und einer wirkstoffhaltigen Drageehülle
besteht, läßt eine kontinuierliche Arzneistofffreisetzung über
die gesamte Prüfdauer erkennen. Einer Initialabgabe von 37%
folgt gleichmäßig über die nächsten 7 Stunden verteilt eine
Erhaltungsdosis von weiteren 37%. Nach Angaben des Herstel-
lers (56) sollen beigefügte Schleppersubstanzen ein optimales
Mikromilieu für die Resorption von Vincamin schaffen. Wegen
des formstabilen Retardkerns, der innerhalb des Prüfzeitraums
nicht zerfiel, erreichte dieses aufwendige Depotprinzip eben-
falls nur eine Gesamtabgaberate von 74%.

5. Diskussion der Ergebnisse

Aus den vorliegenden Ergebnissen ist zu ersehen, daß die Freisetzungsprobleme bei Diffusionsarzneiformen mit Vincamin durch Einsatz von Bernsteinsäure zu beheben sind. Durch die im Vergleich zu den Phenothiazin-Neuroleptika schlechtere Löslichkeit der Vincamin-Base im ansteigenden pH-Milieu geben die säurefreien Zubereitungen bereits nach der 3. Stunde keine nennenswerten Arzneistoffmengen mehr ab.

Der Einfluß der unterschiedlichen pH-Werte des Magen-Darm-Traktes auf die Freisetzungskurven von nicht pH-stabilisierten mannithaltigen Diffusionspellets geht aus Abb. 20 hervor.

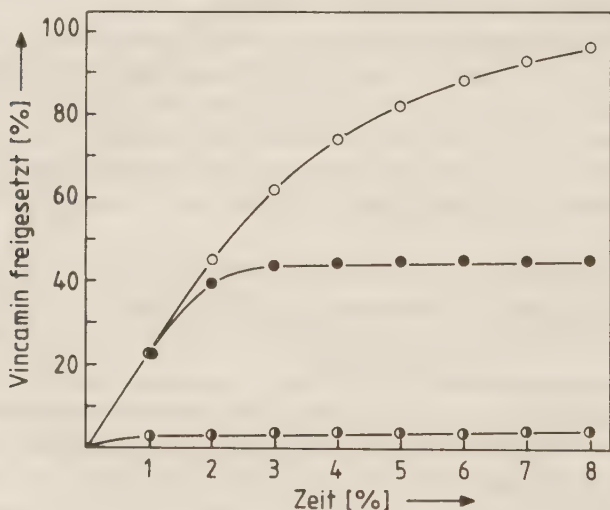


Abb. 20 Einfluß des Freisetzungsmediums auf die Abgabe von Vincamin aus säurefreien Diffusionspellets (Filmdicke: 28 μ m) bei der Prüfung in Durchflußzellen

- Freisetzung in Magensaft USP XXI
- Freisetzung im Half-Change-Test
- Freisetzung in Darmsaft USP XXI

Während im künstlichen Magensaft bei pH 1,2 eine kontinuierliche Freisetzung erfolgen kann, findet in künstlichem Darmsaft bei pH 7,5 eine Abgabe von maximal 5% des Wirkstoffes

statt. Dies trifft auch für die Durchführung des Half-Change-Testes zu, wenn sich der pH-Wert des Prüfmediums nach der 2. Stunde auf 6,4 verändert.

Die Bernsteinsäure kann nach diesen Befunden als Säurestabilisator den Mikro-pH-Wert innerhalb der Arzneiform trotz des neutralen Elutionsmediums so lange im sauren Bereich halten, bis das Vincamin über einen Zeitraum von 8 Stunden annähernd vollständig abgegeben ist. Neben dem pH-Einfluß ist auch eine Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit durch höhere Anteile der Bernsteinsäure nicht auszuschließen.

Bei der Acidifizierung von Gerüsttabletten mit Bernsteinsäure (30) ist die Wirkstoffabgabe stärker von mechanischen Einflüssen in der Umgebung der Formlinge abhängig als bei Verwendung von Diffusions-Arzneiformen. Die überzogenen Mikrotabletten, Pellets und Kristalle besitzen darüber hinaus den Vorteil einer statistischen Verteilung im Verdauungstrakt, der ihre Wirkung unabhängiger von der Peristaltik und Verweildauer am Resorptionsort macht. Durch das Mischen von schnell freisetzenden und retardierten Untereinheiten sind vielfältige Kombinationsmöglichkeiten von Initial- und Erhaltungsdosis möglich, so daß beliebige Freigabeprofile eingestellt werden können.

Bemerkenswert an der Wirkstoffabgabe der Diffusionstabletten ist die geringe Freisetzungverzögerung während der ersten Stunde selbst bei hoher Schichtdicke des Überzuges. Im Gegensatz zu den Phenothiazin-Tabletten, bei denen man zur Erzielung geeigneter Freisetzungsprofile Tablettenkombinationen einsetzen mußte, erreicht man hier mit Tabletten gleicher Filmstärke die erforderliche Initial- und Erhaltungsdosis. Durch den Verzicht auf das stark lipophile Magnesiumstearat im Filmüberzug werden die Vincamin-Tabletten vom Freisetzungsmedium besser benetzt, so daß sich die Quellungszeit des Filmbildners verringert und der Überzug seine volle Durchlässigkeit für den Arzneistoff früher erreicht. Dieser Vorteil ist allerdings mit einem mehr als doppelt so hohen Zeitaufwand für die Sprühlackierung verbunden, weil die Sprühgeschwindigkeit wegen der erhöhten Verklebungsgefahr deutlich reduziert werden muß.

Aufgrund der größeren Oberfläche der Pellets und der Kristalle neigen diese verstärkt zum Kleben aneinander, weshalb bei ihnen die Trennmittelzugabe zur Filmrezeptur für einen kontinuierlichen Sprühvorgang unumgänglich ist.

Die Verdichtung von trockenen Pulvermischungen zu Formgranulaten läßt sich durch den Zusatz von gepulvertem Hartparaffin durchführen. In einer Konzentration von 10% entfaltet es dabei selber noch keine Retardwirkung. Benutzt man dagegen höhere Mengen (50 - 90%) von Fetten oder wachsähnlichen Substanzen, so können direkt Resorptionsdepots nach dem Einbettungsprinzip hergestellt werden (53,57,58). Der Hilfsstoffanteil sollte aber in unseren Untersuchungen möglichst klein gehalten werden, um der Formulierung noch genügend Bernsteinsäure zusetzen zu können. Bei zu geringem Säureüberschuß reicht nämlich die vorhandene Menge nicht aus, um den gesamten Wirkstoff in Lösung zu halten (Abb. 16). Dieser Effekt ist naturgemäß bei höheren Schichtdicken des Diffusionsfilms stärker ausgeprägt, da im neutralen pH-Bereich noch mehr ungelöstes Vincamin in den Pellets vorhanden ist.

Wegen der vermehrt vorhandenen Diffusionsgrenzflächen müssen zur Retardierung von Pellets und Kristallen schwer durchlässige Diffusionslacke verwendet werden. Obwohl die Untersuchungen von THOMA und GRÖNING (59) an Nitroglycerin-Pellets bei Einsatz des schwerdurchlässigen Polymethacrylats RS längere Filmquellzeiten und geringere Nitroglycerin-Freisetzungsraten ergaben, liegen die Initialfreisetzungen der Vincamin-Pellets bei einer vergleichsweise hohen Filmdicke von 28 μm (entspricht etwa 7% Lacktrockensubstanz) im angestrebten Bereich von 20 - 40%. Selbst bei noch größeren Lackauftragsmengen von 9 - 12%, wie sie zum Überziehen der Bernsteinsäure-Kristalle benötigt werden, erhält man ausreichend hohe Initialdosen bei gleichzeitiger Retardierung über 8 Stunden.

Bei der Verwendung von Säurekristallen als Trägermaterial für den Wirkstoff reduziert sich der Herstellungsprozeß auf 5 Arbeitsschritte:

- Abtrennen einer geeigneten Korngrößenklasse
- Imprägnieren mit Wirkstofflösung
- Überziehen mit einem Diffusionsfilm
- Zumischen von hochdispersem Siliciumdioxid
- Abfüllung zu Dosiereinheiten.

Da das Imprägnieren und Retardieren in dem selben Gerät durchgeführt werden kann, erfordert dieses Verfahren einen geringeren Zeitaufwand als die Tabletten- und Pelletherstellung. Durch die annähernd runde Form der Kristalle lassen sie sich sehr dosiergenau in Kapseln abfüllen, wenngleich ihr mittlerer Arzneistoffgehalt geringfügig unter dem Sollwert liegt. Dieser Wirkstoffverlust wird durch das Aufsprühen der Vincamin-Lösung beim Imprägnieren verursacht. Die vernebelten Lösungströpfchen treffen nicht immer auf die rotierenden Kristalle, sondern werden teilweise mit der Trocknungsluft abgeführt oder an die Behälterwand gesprüht. Daneben kann aber auch noch Arzneistoff durch Reibung der Kristalle aneinander oder am Behälter verlorengehen. Die Unterdosierung läßt sich aber mit einer entsprechend höher konzentrierten Imprägnierlösung relativ einfach kompensieren.

Eine Imprägnierung mit festem, feingemahlenem Wirkstoff nach vorangegangenem Anfeuchten der Starterkerne (60,61) wurde nicht durchgeführt, weil bei diesem Verfahren ebenfalls Verluste zu erwarten sind.

Die Freisetzungsprüfung der Retard-Fertigarzneimittel mit unserer Durchflußzelle ergab mit Ausnahme des schnellfreisetzenden Präparates F eine unvollständige Vincamin-Abgabe im Half-Change-Test. Dies ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf das Ausfallen des Wirkstoffes im neutralen pH-Milieu zurückzuführen, da die freie Base nicht mehr aus dem Depotkörper diffundieren kann.

In einem bei uns nicht erhältlichen Pelletpräparat wurde deshalb versucht, die Löslichkeit des Vincamins durch den Zusatz von Ascorbinsäure aufrechtzuerhalten (62). Durch die gute Löslichkeit der Säure wurde aber der Wirkstoff zu rasch abgegeben, so daß kein Retardeffekt beobachtet werden konnte.

Untersuchungen an Handelspräparaten mit anderen Prüfmodellen (63-66) ergaben in vitro Unterschiede im Freisetzungsverhalten, die im Humanversuch nicht bestätigt werden konnten. Wegen der unvollständigen Freisetzung von Vincamin im ansteigenden pH-Milieu ließ sich nur mit der Paddle-Methode der USP XXI bei konstant saurem pH-Wert und extrem hoher Bewegungsintensität eine ausreichende in vitro-/in vivo-Korrelation herstellen (64).

Da von den Zubereitungen mit Bernsteinsäure-Zusatz bisher keine in vivo-Befunde vorliegen, welche die Freisetzungsbesserung untermauern könnten, ist eine abschließende Bewertung dieser Ergebnisse derzeit nicht möglich.

III. Einfluß der Filmzusammensetzung auf die Freisetzung von Noscapin-HCl aus Diffusionstabletten

Eigenschaften von Filmüberzügen werden zwar wesentlich vom Filmbildner bestimmt, können jedoch auch von den zugesetzten Hilfsstoffen beeinflusst werden. Zu den am meisten verwendeten Zusatzstoffen zählen Weichmacher, Pigmente, Hydrophilisatoren und Gegenklebemittel. Lösungsmittel nehmen eine Sonderstellung unter den Hilfsstoffen ein, da sie nur zur Verarbeitung der Filmrezeptur benötigt werden, dabei aber fast restlos entfernt werden. Sie bestimmen jedoch dadurch nicht nur die Anwendungstechnik der Lacke, sondern können auch direkt ihr Auflösungs- bzw. Durchlässigkeitsverhalten verändern (67-69).

Bei der Verwendung von unlöslichen Polymethacrylaten zur Herstellung von farblosen Diffusionsüberzügen müssen dem Filmbildner lediglich Weichmacher und Gegenklebemittel zugesetzt werden. Durch die Wahl verschiedener Konzentrationen dieser Hilfsstoffe sollte untersucht werden, inwieweit die Substanzen die Permeabilität der Retardlacke beeinflussen können.

Als Filmbildner diene ein Gemisch der schwer- und leicht-durchlässigen Polymethacrylattypen RS und RL im Verhältnis 8:2, das in gleichen Teilen Aceton und Isopropanol gelöst wurde. Die Prozentangaben der beigefügten Hilfsstoffe beziehen sich auf die Lacktrockensubstanz des Filmbildners. Da ihr Zusatz zu einer größeren Schichtdicke bei gleicher Lackmenge führt, wurde eine der Hilfsstoffkonzentration entsprechende geringere Menge Lacklösung versprüht, um gleiche Filmdicken zu erhalten.

1. Herstellung der Noscapin-Diffusionstabletten

Wegen der begrenzten Aussagekraft von Ergebnissen an isolierten Filmen wurden die Prüfungen an Diffusions-Mikrotabletten durchgeführt. Als Wirkstoff diene hierbei Noscapin-HCl, für welches in früheren Arbeiten (17) eine Freisetzungsverbesserung mit Hilfe von Bernsteinsäure nachgewiesen werden konnte.

Bei einer Dosierung von 50 mg Noscapin-HCl pro Kapsel, die auf 5 Mikrotabletten verteilt wird, erhält man für die Herstellung von 1000 Tabletten folgende Zusammensetzung der Formulierung:

Noscapin-HCl	10,00 g
Bernsteinsäure	67,60 g
Gelatinelösung 10%	q.s.
Talcum	2,00 g
Magnesiumstearat	0,40 g
	80,00 g

Der Wirkstoff und die Bernsteinsäure wurden mit Hilfe der Gelatinelösung zu einem Klebstoffgranulat verarbeitet. Nach dessen Trocknung und dem Zumischen der Gleitmittel verpreßt man das Granulat zu 80 mg schweren, drageegewölbten Mikrotabletten, die in der Wirbelschicht überzogen werden.

2. Einfluß des Gegenklebemittels auf die Noscapin-Freisetzung aus Diffusionstabletten

Durch Zusätze von Trenn- bzw. Gegenklebemitteln zu Filmrezepturen kann eine störende Agglomeration der zu überziehenden Arzneiformen verhindert werden. Sie vermindern die Klebrigkeit der auf trocknenden Lackfilme und führen zu einer glatten Filmoberfläche. Zu diesem Zweck werden geringe Zusätze von Talcum und/oder Magnesiumstearat herangezogen (70).

Zur Überprüfung des Trennmiteleinflusses auf die Diffusion von Noscapin-HCl aus überzogenen Tabletten wurde der Filmbildner allein, sowie unter Zusatz von 20 und 50% Talcum und Magnesiumstearat verarbeitet. Alle Rezepturen enthielten zusätzlich 10% Dibutylphthalat als Weichmacher.

Wie aus Abb. 21 hervorgeht, erfolgt die Freisetzung von Noscapin-HCl aus Diffusionstabletten ohne Trennmittelanteil im Überzug pH-unabhängig über einen Zeitraum von 6 Stunden. Der Zusatz von Gegenklebemittel führt bei gleicher Filmdicke

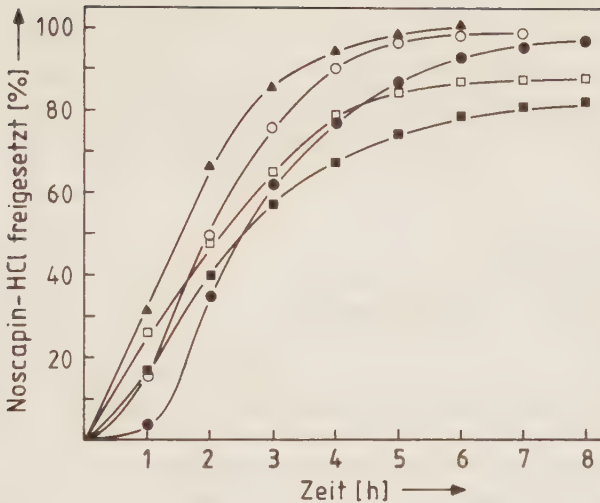


Abb. 21 Einfluß von Gegenklebemittel auf die Freisetzung von Noscadin-HCl aus Diffusionstabletten
 Filmbildner: Polymethacrylatgemisch
 RS/RL = 8:2 in einer Schichtdicke von 25 µm mit 10% Di-
 butylphthalat als Weichmacher

Gegenklebemittel	Konzentration
---▲---	----
-○- Magnesiumstearat	20%
-●- Magnesiumstearat	50%
-□- Talcum	20%
-■- Talcum	50%

zu einer verminderten Diffusion des Wirkstoffes. So wird die Initialfreisetzung durch Magnesiumstearat in den verwendeten Konzentrationen von ursprünglich 31% auf 15 bzw. 3% gesenkt. Nach der 1. Stunde nimmt die Noscadin-Abgabe schnell zu, so daß die Gesamtfreisetzungsraten über 95% liegen. Während 20% Magnesiumstearat im Filmüberzug wieder eine Retardierungsdauer von 6 Stunden ergeben, erhält man durch eine Konzentration von 50% nach der anfänglichen Verzögerung eine gleichmäßige Arzneistoffabgabe über 8 Stunden. Bei Einsatz von Talcum wird die Initialdosis weniger stark beeinträchtigt, die Gesamtabgaberate bleibt jedoch hinter den

Werten der Vergleichsrezeptur zurück. Dies macht sich bereits während der 2. und 3. Stunde in etwas niedrigeren Freisetzungswerten bemerkbar, die nach der 5. Stunde weiter zurückgehen. Nach 8 Stunden kann man insgesamt nur 87 bzw. 81% des verarbeiteten Wirkstoffes in den gesammelten Fraktionen nachweisen.

3. Einfluß des Weichmachers auf die Noscapin-Freisetzung aus Diffusionstabletten

Weichmacher sind im allgemeinen niedermolekulare, hochsiedende Substanzen, welche die physikalischen und chemischen Eigenschaften eines Filmbildners verändern können. Sie bewirken insbesondere eine Abnahme der zwischenmolekularen Kräfte zwischen den Polymerketten, so daß sich die Kettenbeweglichkeit erhöht. Dadurch reduziert sich die Sprödigkeit des Filmbildners, seine Elastizität und Verteilung auf der Tablettenoberfläche wird verbessert. Diese Effekte erreicht man entweder durch "äußere Weichmachung", indem der Grundrezeptur derartige Substanzen beigelegt werden, oder durch "innere Weichmachung", d.h. durch Copolymerisation geeigneter Monomere bei der Herstellung des polymeren Filmbildners (71).

Weichmacher	Löslichkeit (g/l)	
	in Wasser	in org. Lösungsmitteln
Diethylphthalat	1 (32°C)	+
Dibutylphthalat	-	+
1,2-Propylenglykol	+	+
Ricinusöl	-	+
Triacetin	72 (15°C)	+

Tab. 4 Verwendete Weichmacher für Polymethacrylatfilmbildner

Um den Einfluß zugesetzter Weichmacher (Tab. 4) auf das Diffusionsverhalten von Noscapin zu untersuchen, wurden sie in Konzentrationen von 5, 10, 15 und 20%, bezogen auf den Gehalt an Lacktrockensubstanz der Filmrezeptur, zugesetzt. Die

Schichtdicke des Überzuges, der zusätzlich 20% Magnesiumstearat als Trennmittel enthielt, betrug 25 bzw. 45 μm .

Bei einer Filmdicke von 25 μm hat die Konzentration des Weichmachers im Bereich von 5 - 20% praktisch keinen Einfluß auf die Wirkstoffdiffusion. Als Beispiel hierfür zeigt die Abb. 22 Freisetzungskurven, die man bei Zusatz von Dibutylphthalat erhält.

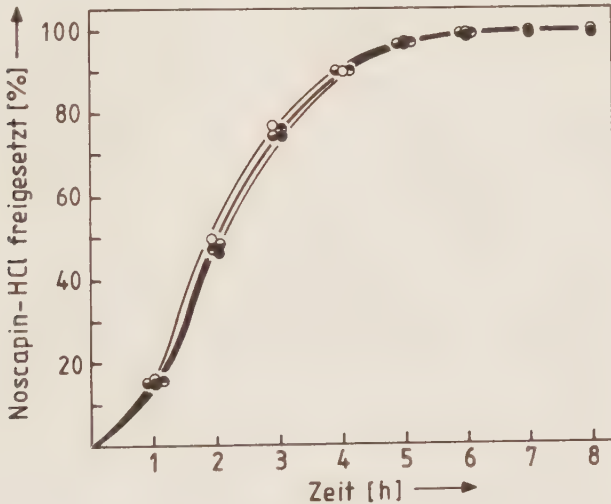


Abb. 22 Einfluß der Konzentration an Dibutylphthalat im Überzug auf die Freisetzung von Noscapin aus Diffusionstabletten einer Filmdicke von 25 μm

○-○ 5% ●-● 10% ◐-◐ 15% ◑-◑ 20%

Mit steigenden Weichmacheranteilen wird anfangs etwas weniger Noscapin abgegeben, die Unterschiede bewegen sich aber nur zwischen 2 und 5% und vermindern sich in dem Maße, wie sich die Freisetzung dem Endwert annähert.

Prüft man dagegen Tabletten mit einer Filmdicke von 45 μm , so stellt man bei entsprechenden Weichmacherzusätzen größere Schwankungen im Abgabeverhalten fest (Abb. 23). Je mehr Dibutylphthalat der Überzug enthält, um so stärker wird die Arzneistofffreisetzung verzögert. Obwohl gerade zwischen der 3.

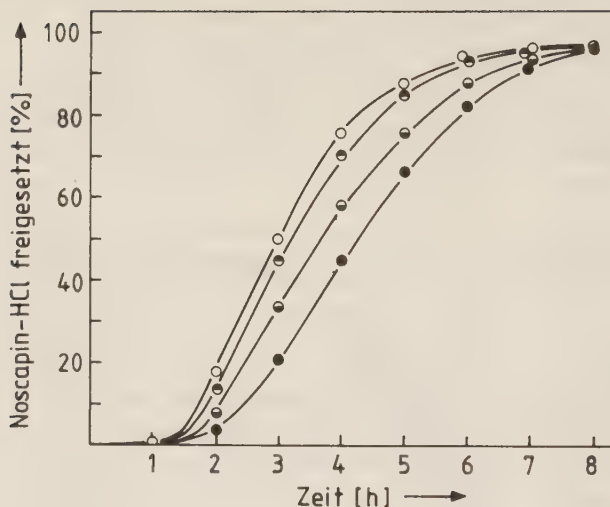


Abb. 23 Einfluß der Konzentration an Dibutylphthalat im Überzug auf die Freisetzung von Noscapin aus Diffusionstabletten einer Filmdicke von 45 µm

○- 5% ◐- 10% ◑- 15% ●- 20%

und 5. Stunde Unterschiede in der Größenordnung von 30% auftreten, erreichen alle Chargen Gesamtabgaberraten von etwa 97%.

Die Untersuchung der übrigen Weichmacher führt zu ähnlichen Ergebnissen: Konzentrationsunterschiede von 5 - 20% wirken sich bei Diffusionstabletten mit einer Schichtdicke von 25 µm nicht nennenswert auf die Noscapinfreisetzung aus, während bei größeren Filmdicken eine Differenzierung möglich ist. Höhere Konzentrationen an Ricinusöl erschweren hierbei ebenfalls die Arzneistoffdiffusion, Diethylphthalat, Propylen-glykol und Triacetin beschleunigen dagegen mit zunehmendem Anteil die Wirkstofffreisetzung.

Welche Bedeutung die Art des Weichmachers besitzt, geht aus den Abbildungen 24 und 25 hervor. Hier sind bei gleicher Filmdicke und einer Weichmacherkonzentration von 20% die verschiedenen Substanzen gegenübergestellt.

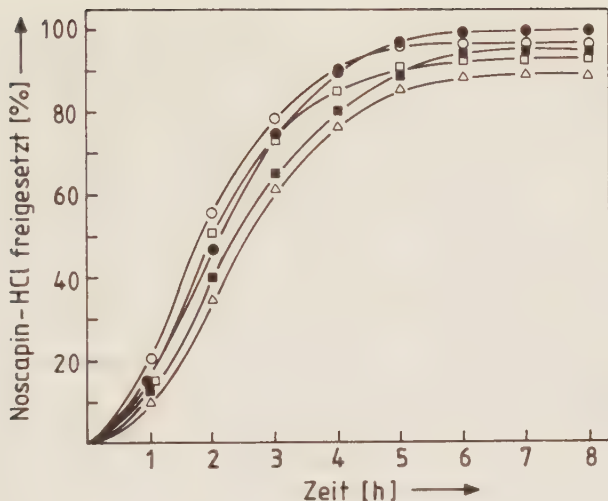


Abb. 24 Einfluß des Weichmachers auf die Noscapin-Freisetzung aus Diffusionstabletten einer Filmdicke von 25 µm (Zeichenerklärung wie in Abb. 25)

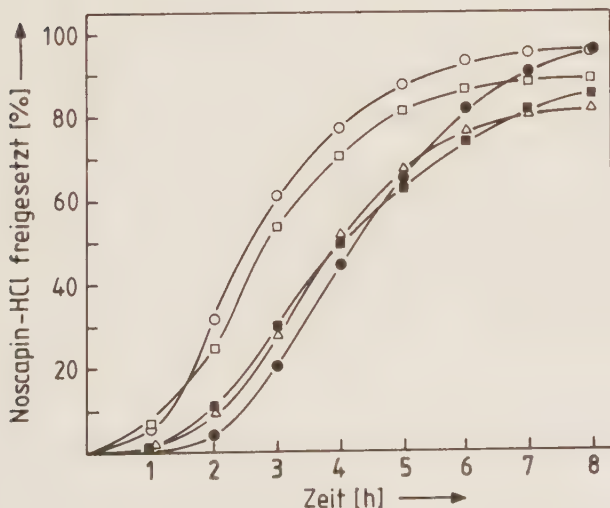


Abb. 25 Einfluß des Weichmachers auf die Noscapin-Freisetzung aus Diffusionstabletten einer Filmdicke von 45 µm

- | | | | |
|-----|--------------------|-----|-----------------|
| -○- | Diethylphthalat | -●- | Dibutylphthalat |
| -□- | Triacetin | -■- | Ricinusöl |
| -△- | 1,2-Propylenglykol | | |

Wie aus Abb. 24 ersichtlich ist, verändert sich die Filmdurchlässigkeit bereits bei einer Schichtdicke von 25 μm in Abhängigkeit von der Art des zugesetzten Weichmachers. Diffusionstabletten mit Diethylphthalat zeigen dabei die höchsten Initialfreisetzungen, die Depotformulierungen mit Dibutylphthalat, Triacetin, Ricinusöl und Propylenglykol setzen in dieser Reihenfolge etwas weniger Arzneistoff frei. Betrachtet man die Gesamtabgaberate nach 8 Stunden, so verschiebt sich dieses Bild geringfügig. Da die diethylphthalat- und triacetinhaltenen Rezepturen ab der 5. Stunde nur mehr wenig Wirkstoff abgeben, werden ihre Endwerte von den Umhüllungszubereitungen mit Dibutylphthalat und Ricinusöl übertroffen. Während diese 4 Chargen 93 - 100% des eingesetzten Arzneistoffes freisetzen, findet man bei Verwendung von Propylenglykol nur 88% Noscapin nach Beendigung des Half-Change-Testes.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Weichmachern treten noch deutlicher hervor, wenn man die Filmdicke wieder auf 45 μm erhöht (Abb. 25). Diethylphthalat und Triacetin bewirken in ihren Überzügen eine wesentlich höhere Durchlässigkeit für den Wirkstoff als die drei übrigen Substanzen. Am stärksten verzögert wird die Noscapin-Diffusion im Verlauf der ersten Stunde durch Dibutylphthalat. Da aber die Abgaberate dieser Zubereitung über 8 Stunden kontinuierlich ansteigt, findet man bei ihr mit die höchste Gesamtfreisetzungs von 95%. Bei Zusatz von Propylenglykol und Ricinusöl verbleiben dagegen nach 8 Stunden noch 19 bzw. 15% Wirkstoff in den Tabletten zurück, bei Verwendung von Triacetin sind es trotz der hohen Initialfreisetzung 11% Noscapin-HCl, die nicht verfügbar werden.

4. Diskussion der Ergebnisse

Bei der Herstellung von unlöslichen Polymethacrylat-Überzügen ist der Zusatz von Trennmitteln zwar nicht unbedingt erforderlich, die Verarbeitung des Filmbildners erleichtert sich aber dadurch wesentlich. Sie verkürzen die Auftragszeit für die Lacklösung und begünstigen eine gleichmäßige Verteilung des Filmmaterials auf der Tablettenoberfläche. Wegen ihres lipophilen Charakters vermindern sie allerdings mit zunehmender Konzentration die Permeabilität des Überzuges für den Wirkstoff. Durch die geringe Korngröße des mikronisierten Magnesiumstearats wirkt sich dessen Zusatz stärker auf die Verzögerung der Initialfreisetzung aus als bei Verwendung von feinst gepulvertem Talcum, das noch Teilchen bis zu einer Größe von 80 μm enthält. Trotzdem sollte für diese Depotformulierung dem Magnesiumstearat der Vorzug gegeben werden, da es bei Talcumzugabe zu einem deutlichen Rückgang der Gesamt-abgaberate kommt.

Die Durchlässigkeitsabnahme der Lackfilme durch Trennmittelzusätze läßt sich auch zur Variation der Wirkstoffabgabegeschwindigkeit heranziehen. So erhält man mit steigenden Magnesiumstearatkonzentrationen längere Freisetzungzeiten für besonders leicht diffundierbare Arzneistoffe (72).

Im Arbeitskreis THOMA (29) konnte ferner an magensaftresistenten, darmlöslichen Polymethacrylat-Überzügen ein stabilisierender Effekt der Trennmittel nachgewiesen werden. Bei Verzicht auf Gegenklebemittel waren nach 2-jähriger Lagerung einzelne Tabletten aufgerissen oder stark gequollen, so daß ihre Magensaftresistenz verloren ging. Eine Veränderung der Auflösungszeit im Darmsaft durch die Trennmittel war nicht festzustellen.

Für die Permeabilitätsänderung von Diffusionsfilmen durch Weichmacherzusätze ist die Löslichkeit des Weichmachers und des Arzneistoffes gleichermaßen von Bedeutung.

THOMA und GRÖNING konnten an Nitroglycerin-Pellets mit steigendem Dibutylphthalat-Gehalt infolge der für lipophile Stoffe erhöhten Durchlässigkeit eine Herabsetzung der Retardierungs-

zeit beobachten (59). Diffusionstabletten mit Noscapin-HCl zeigen wegen des ionisiert vorliegenden Wirkstoffes den umgekehrten Effekt. Höhere Konzentrationen der lipophilen Weichmacher Dibutylphthalat und Ricinusöl verzögern die Arzneistofffreigabe, steigende Anteile der mehr hydrophilen Substanzen Diethylphthalat, Triacetin und 1,2-Propylenglykol beschleunigen sie dagegen. Diese Erscheinung tritt aber nur bei relativ hohen Filmdicken auf, bei geringer Schichtdicke besitzen Konzentrationsänderungen im Bereich von 5 - 20% praktisch keine Bedeutung für die Wirkstoffdiffusion.

Vergleicht man die Weichmacher untereinander, so wäre eigentlich mit zunehmender Wasserlöslichkeit der Stoffe eine erhöhte Freigabegeschwindigkeit zu erwarten. Obwohl diese Beziehung für einige Anwendungsbeispiele bestätigt werden konnte (73,74), trifft sie für die eigenen Untersuchungen nur bedingt zu. Das nur 0,1% wasserlösliche Diethylphthalat führt nämlich zu den höchsten Abgaberationen, während die Diffusionstabletten mit Propylenglykol, das mit Wasser unbegrenzt mischbar ist, die niedrigsten aufweisen. Hieraus läßt sich der Schluß ziehen, daß noch weitere Faktoren, wie etwa die Mischbarkeit des Weichmachers mit dem Filmbildner oder das Überzugsverfahren, eine wichtige Rolle spielen.

Bei Propylenglykol wurden z.B. während des Sprühvorgangs Verluste bis zu 75% der eingesetzten Menge gefunden, worin eine Ursache für das stark abweichende Diffusionsverhalten derartiger Überzüge liegen könnte (74,75).

Obwohl bereits Untersuchungsverfahren zur Optimierung der Art und Menge von Weichmachern bekannt sind (74), läßt sich dadurch wegen der zahlreichen, zusätzlichen Einflüsse z.B. von Lösungsmitteln und anderen Hilfsstoffen nur eine Vorauswahl treffen. Die Filmzusammensetzung muß deshalb für jedes System empirisch optimiert werden, um die besten Verfahrensparameter zu ermitteln. Im vorliegenden Fall erscheinen als Weichmacher die Phthalsäureester und als Trennmittel das Magnesiumstearat am geeignetsten, um eine vollständige Wirkstofffreigabe zu gewährleisten.

IV. Untersuchungen zur Verbesserung der pharmazeutischen Verfügbarkeit von Dihydroergotaminmethansulfonat in Tabletten

Aus der großen Anzahl der im Mutterkorn (*Secale cornutum*) vorkommenden Alkaloide sind pharmakologisch nur die Lysergsäure-Derivate von Bedeutung, in denen die Carboxylgruppe der Lysergsäure amidartig mit einem Aminoalkohol oder einem tricyclischen Peptidrest verknüpft ist. Dihydroergotamin (DHE) gehört zu den Peptidalkaloiden und wird durch Hydrierung der Doppelbindung zwischen den C₉- und C₁₀-Atomen des genuin vorkommenden Ergotamins dargestellt. Sein Peptidrest besteht formal aus den drei chemisch verbundenen Komponenten Brenztraubensäure, L-Prolin und L-Phenylalanin. Da die Verbindung wasserunlöslich und in den gebräuchlichen Lösungsmitteln schwerlöslich ist (42), wird sie mit Methansulfonsäure in das Salz übergeführt (Abb. 26).

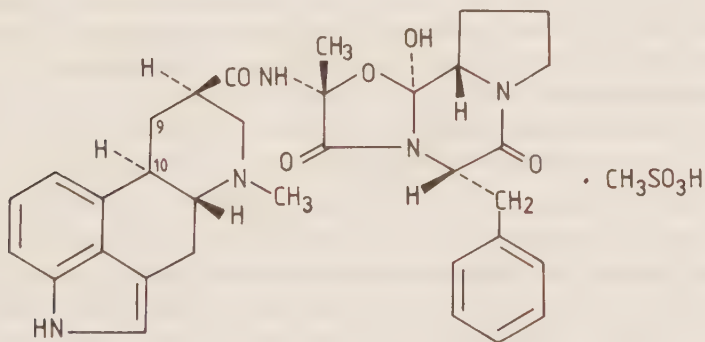


Abb. 26 Strukturformel von Dihydroergotaminmethansulfonat

Dihydroergotaminmethansulfonat (DETMS) wirkt tonisierend auf das venöse Gefäßsystem. Hauptanwendungsgebiete sind hypotone Kreislaufregulationsstörungen, Thromboseprophylaxe und Migräne. In den letzten Jahren wurde das Wissen um die Pharmakokinetik von DETMS durch die Entwicklung von empfindlichen analytischen

Methoden wesentlich erweitert. Aus Untersuchungen mit Tritium-markiertem DETMS ging hervor, daß nach oraler Gabe etwa ein Drittel der Substanz resorbiert wird und daß es in der Leber zu einer ausgeprägten Metabolisierung kommt. Daraus resultiert schließlich eine absolute Bioverfügbarkeit von unverändertem DETMS in einer Größenordnung von lediglich 1% (76-79).

Dieser Wert steht in Widerspruch zu den vorliegenden klinischen und experimentellen Erfahrungen, nach denen die orale Wirksamkeit unbestritten ist.

Nach einer neueren Arbeit (80) scheint hierfür die Entstehung aktiver Metabolite während der ersten Leberpassage verantwortlich zu sein. Vergleichende Untersuchungen am Menschen zeigten, daß der Hauptmetabolit, das 8'-Hydroxy-Dihydroergotamin, über annähernd das gleiche Wirkungsspektrum verfügt wie das Ausgangsprodukt.

Die Angaben zur Eliminations-Halbwertszeit weichen je nach Bestimmungsmethode erheblich voneinander ab. Mit Hilfe spezifischer immunologischer Verfahren, d.h. bei Bestimmung von Dihydroergotamin ohne Metaboliten, ergibt sich eine Halbwertszeit von 0,5 - 2 Stunden (77,78,81,82). Wird dagegen die Gesamtradioaktivität von Dihydroergotamin und Metaboliten gemessen, erhält man eine biphasische Elimination mit Werten von etwa 2 Stunden für die schnelle α -Phase und 15 - 20 Stunden für die langsamere β -Phase (76).

Diese komplexen pharmakokinetischen Abläufe machen es verständlich, daß der Wirkstoff auf dem deutschen Markt sowohl in schnell wie in verzögert freisetzenden Arzneiformen angeboten wird. Die "Rote Liste" Ausgabe 1986 führt zur oralen Anwendung 5 Tropflösungen, 6 Tabletten- und 9 Depotpräparate auf.

Die Biologische Verfügbarkeit von DETMS für den Körper hängt von dessen Freigabegeschwindigkeit aus der Arzneiform und von der Resorptionsgeschwindigkeit ab. In Präparaten mit schnellem Wirkungseintritt muß dabei die Löslichkeit des Arzneistoffes genügend groß sein, damit sie nicht zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für die Resorption wird.

Im ersten Teil der Untersuchungen sollte deshalb die begrenzte Löslichkeit von DETMS im neutralen pH-Milieu verbessert werden, um eine der möglichen Ursachen für die unvollständige Resorption ausschließen zu können.

1. Ermittlung physikalisch-chemischer Eigenschaften von DETMS

DETMS ist ein weißes bis schwach gelblich oder rosafarbenes Pulver, das sich in Wasser nur wenig löst. Eine 0,001 molare Lösung der Substanz zeigt einen pH-Wert von 5,40. Setzt man dieser Lösung geringe Mengen verdünnter Lauge zu, so läßt sich ab einem pH-Wert von 6,10 das Ausfallen der Base an einer bleibenden Trübung feststellen (Trübungs-pH-Wert).

Die Bestimmung des pK_a -Wertes kann wegen der geringen Wasserlöslichkeit der freien Base nicht in wäßriger Lösung erfolgen. Die potentiometrische Titration im gemischten Lösungsmittelsystem Ethanol-Wasser ergab einen pK_a -Wert von 6,98, der mit einem Literaturwert von 6,90 (83) gut übereinstimmt.

Aus dem pK_a -Wert kann nach der Gleichung von Henderson-Hasselbalch (7) der beim jeweiligen pH-Wert vorliegende, nichtionische und damit weniger lösliche Wirkstoffanteil berechnet werden. Am Trübungs-pH-Wert von 6,10 reichen demnach 11,65% nichtionischer Anteil aus, um die Ausfällung der Base visuell sichtbar werden zu lassen.

Zusätzliche Aussagen über die pH-Abhängigkeit der Löslichkeit erhält man, wenn man die Löslichkeit der Substanz in verschiedenen Pufferlösungen bestimmt.

Aus Abb. 27 geht hervor, daß DETMS nur in stark saurem Milieu vollständig löslich ist. Bereits ab einem pH-Wert von 2,5 geht die Löslichkeit zurück, bei pH = 4 sind noch 40%, bei pH = 6 nur noch 2% des eingesetzten Wirkstoffes in Lösung.

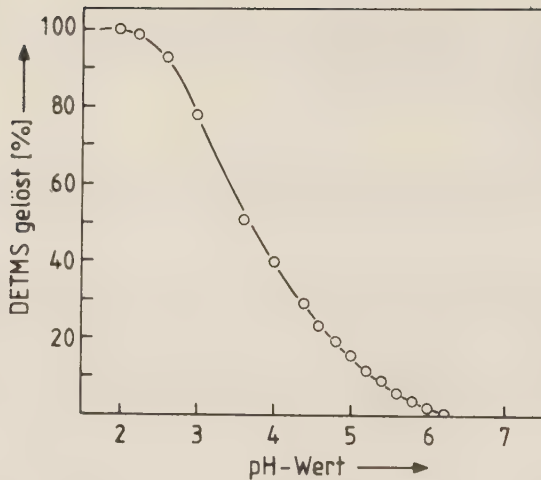


Abb. 27 Löslichkeit von DETMS in Mischungen aus Magen- und Darmsaft USP XXI (1 mg/ml)

Je nach Bestimmungsmethode werden also große Unterschiede im Lösungsverhalten von DETMS erkennbar. Während die Ausfällung der freien Base aus wäßriger Lösung erst in der Nähe des pK_a -Wertes eintritt, ist der Lösungsvorgang der Festsubstanz bereits bei geringeren pH-Werten erschwert.

2. Auswirkungen hydrotroper Stoffe auf die Löslichkeit von DETMS

Neben chemischen Veränderungen am Wirkstoffmolekül können Zusätze von Hilfsstoffen, die den Arzneistoff solubilisieren, zu einer Löslichkeitssteigerung führen. Zu diesen Lösungsmittlern werden Komplexbildner, hydrotrope Stoffe und Tenside gezählt, wobei es Übergänge zwischen den einzelnen Substanzklassen gibt.

Hydrotrope Stoffe, wie Säuren, Alkohole, Ester, Amide und andere stickstoffhaltige Verbindungen, besitzen ausgeprägt

hydrophile Gruppen und werden in zahlreichen Fällen zur Verbesserung der Löslichkeit eingesetzt (84). Als Ursachen der Lösungsvermittlung werden u.a. die Bildung übersättigter Lösungen, eine Änderung der Wasserstruktur sowie das Zustandekommen von Wasserstoffbrückenbildungen, hydrophoben Wechselwirkungen und einer Komplexbildung diskutiert (85-87).

Unter diesem Gesichtspunkt wurden mit 5 hydrotropen Verbindungen Versuche zur Löslichkeitsverbesserung von DETMS durchgeführt. Dem Wirkstoff wurden hierzu jeweils unterschiedliche Anteile der Hilfsstoffe zugegeben, diese Mischungen mit künstlichem Darmsaft versetzt und anschließend 12 Stunden geschüttelt. Da DETMS bei einem pH-Wert von 7,5 praktisch unlöslich ist, konnte bei dieser Versuchsanordnung ein Lösungsvermittelnder Einfluß der Substanzen sichtbar gemacht werden.

Hydrotrope Substanz	DETMS / Hilfsstoffverhältnis	DETMS gelöst (%)
Harnstoff	1 : 2	0,5
Harnstoff	1 : 10	0,8
PEG 6000	1 : 2	0,4
PEG 6000	1 : 10	0,6
Acetamid	1 : 2	0,4
Acetamid	1 : 10	0,7
Nicotinamid	1 : 2	0,2
Nicotinamid	1 : 10	0,4
PVP 25	1 : 1	0,8
PVP 25	1 : 5	5,7
PVP 25	1 : 10	13,3
PVP 25	1 : 20	18,8
PVP 25	1 : 40	27,6
ohne Zusatz	---	0,2

Tab. 5 Einfluß von hydrotropen Substanzen auf die Löslichkeit von DETMS (1 mg/ml) in Darmsaft pH 7,5

Die Ergebnisse dieser Vorversuche sind in Tab. 5 zusammengefaßt. Danach ist lediglich bei Verwendung von Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht von 25 000 (PVP 25) eine erhöhte Löslichkeit feststellbar. Die Resultate zeigen aber auch, daß der Hydrotropieeffekt erst bei größeren Hilfsstoffkonzentrationen wirksam wird.

Die Herstellung fester, disperser Systeme aus Wirkstoff und hydrotroper Substanz wird häufig durch Einbettung des Arzneistoffes in das Trägermaterial durchgeführt, die durch Schmelz- oder Lösungsmethoden erfolgen kann. Für solche Produkte werden die Bezeichnungen feste Dispersionen, feste Lösungen oder Kopräzipitate benutzt.

Nachdem in den Vorversuchen allein PVP 25 die Löslichkeit von DETMS verbessert hatte, wurde mit diesem Trägermaterial eine feste Dispersion hergestellt. PVP besitzt keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern beginnt ab 150°C langsam zu erweichen. Wegen des damit verbundenen Zersetzungsrisikos für den Wirkstoff kamen für die Einbettung nur Lösungsmethoden in Betracht. Das Trägermaterial muß hierbei folgende Voraussetzungen erfüllen:

- gute Wasserlöslichkeit
- gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, in denen auch der schwerlösliche Wirkstoff löslich ist.

Polyvinylpyrrolidon ist sowohl in Wasser wie in Alkoholen, Dichlormethan und Chloroform gut löslich und wird deshalb häufig für diese Zwecke verwendet.

Zur Herstellung der Kopräzipitate wurden die Bestandteile in Ethanol gelöst und das Lösungsmittel anschließend unter Vakuum abgezogen.

In Abb. 28 ist die Beziehung zwischen dem Überschuß an Trägermaterial und der Löslichkeit von DETMS in Darmsaft pH 7,5 dargestellt.

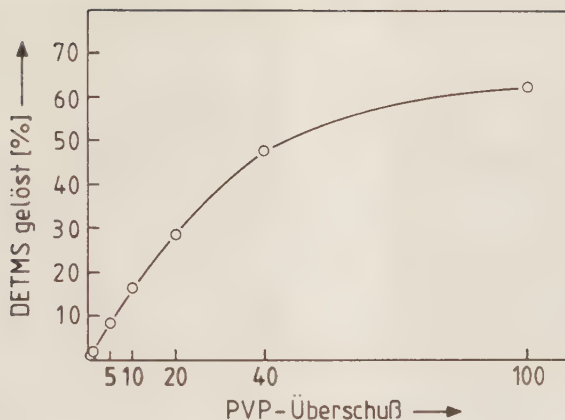


Abb. 28 Einfluß des PVP 25-Überschusses in Kopräzipitaten auf die Löslichkeit von DETMS in Darmsaft pH 7,5

Wie aus dem Vergleichswert von 0,2% gelöstem DETMS ohne PVP-Zusatz hervorgeht, verbessert die Herstellung einer ethanologischen Wirkstofflösung mit anschließendem Einengen der Lösungsmittels die Löslichkeit des Arzneistoffes nicht. Mit steigendem PVP-Anteil nimmt zunächst die Löslichkeit weitgehend linear zu, nähert sich aber schließlich einem Grenzwert, da bei einer Erhöhung des PVP-Überschusses von 40 auf 100 nur 14% mehr Wirkstoff in Lösung gehen.

3. Herstellung und Prüfung einer Sprüheinbettung von DETMS in Polyvinylpyrrolidon

Die Herstellung einer Einbettung durch Abdampfen des Lösungsmittels ist ein zeitaufwendiges Verfahren, da das Rohprodukt zur vollständigen Entfernung des Lösungsmittels lange nachgetrocknet und zur Weiterverarbeitung noch gemahlen und gesiebt werden muß.

Als Alternative zu dieser Methode kann eine Sprühtrocknung der gemeinsamen Lösung von Arznei- und Trägerstoff durchge-

führt werden, bei der man direkt ein pulverförmiges Endprodukt erhält.

Die Lösung wird hierbei in einem Sprühturm durch eine Düse in feinste Tröpfchen zerteilt und gleichzeitig mit Warmluft getrocknet.

Der Wirkstoff wurde deshalb einmal allein, sowie mit einem 9- und 49-fachen Überschuß an PVP 25 in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Methanol im Verhältnis 8 : 2 (G/G) gelöst und im Gleichstromverfahren sprühgetrocknet.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen des unbehandelten Wirkstoffes und der Sprühprodukte sind in den Abb. 29 a-d wiedergegeben. Wie aus Abb. 29 a zu entnehmen ist, besteht das DETMS-Ausgangsmaterial aus schuppen- und stäbchenförmigen Kristallen, die im Durchschnitt eine Größe 10 - 30 μm aufweisen. Durch Sprühtrocknung des reinen Arzneistoffes geht der kristalline Charakter des Pulvers verloren, die Abb. 29 b zeigt kollabierte, teilweise kugelartige Partikel. Die Veränderung der Kristalltracht geht mit einer Mikronisierung des Wirkstoffes auf eine Teilchengröße unter 5 μm einher.

Der PVP-Zusatz in den Sprüheinbettungen begünstigt die Ausbildung von kollabierten Hohlkugeln (Abb. 29 c und d), deren Durchmesser wiederum unter 5 μm liegt.

3.1 Nachweis des amorphen Zustandes von Sprühprodukten durch Röntgendiffraktometrie

Röntgeninterferenzversuche stellen bisher das einzig hinreichend sichere Kriterium dar, um kristalline und amorphe Substanzen voneinander zu unterscheiden.

Die Röntgendiffraktometrie beruht auf der Beugung von Röntgenstrahlung an den verschiedenen Netzebenen von Kristallen. Kristalline Materialien liefern dabei zahlreiche scharfe Röntgenreflexe, während amorphe Stoffe nur einige wenige, stark verwachsene Banden ergeben.

Die nach dem Zählrohrverfahren aufgenommenen Röntgenspektren des Wirkstoffes und seiner Sprüheinbettungen sind in der Abb. 30 gegenübergestellt.



Abb. 29 a



Abb. 29 b

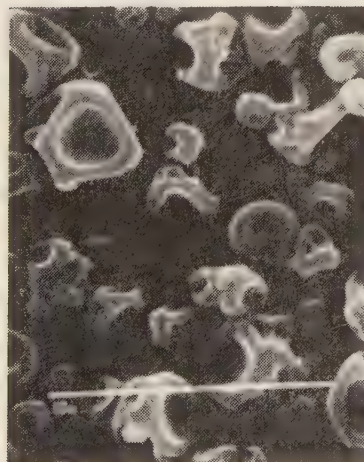


Abb. 29 c

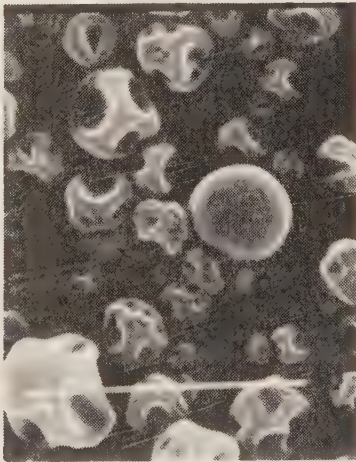


Abb. 29 d

Abb. 29 a-d Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von
DETMS und seinen Sprühprodukten

- a DETMS unbehandelt
- b DETMS allein versprüht
- c Sprüheinbettung DETMS/PVP 1 + 9
- d Sprüheinbettung DETMS/PVP 1 + 49

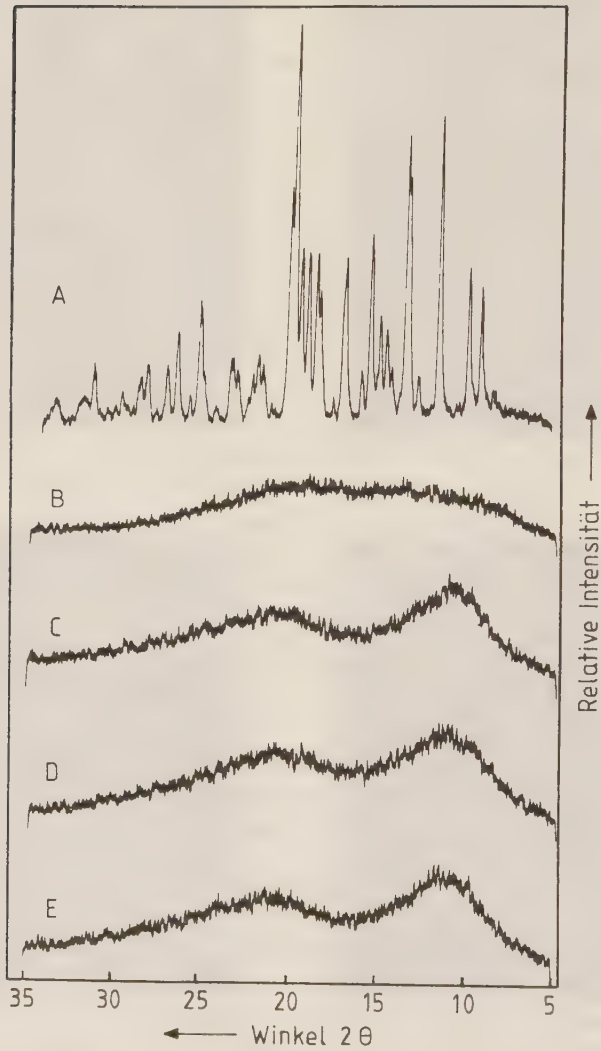


Abb. 30 Röntgendiffraktogramme von Sprühprodukten

- A DETMS unbehandelt
- B DETMS versprüht
- C PVP versprüht
- D Sprüheinbettung DETMS/PVP 1 + 9
- E Sprüheinbettung DETMS/PVP 1 + 49

Der Arzneistoff ist in seiner unbearbeiteten Form durch zahlreiche Beugungsmaxima charakterisiert, die zwischen 8° und 20° besonders stark ausgeprägt sind. Das Spektrum von sprühtrocknetem DETMS zeigt keine Reflexe und liegt somit bereits röntgenamorph vor. Die Sprüheinbettungen mit PVP 25 weisen zwei breite Interferenzbanden bei 11° und 21° auf und sind wegen des hohen Hilfsstoffanteils dem Spektrum von reinem PVP 25 nahezu identisch.

Diese Untersuchungen stehen damit in Einklang mit den Erkenntnissen aus den rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen, auf denen nach Sprühtrocknung der Substanzen ebenfalls keine kristallinen Strukturen mehr sichtbar waren.

3.2 Einfluß des Sprühtrocknungsprozesses auf die Stabilität von DETMS

DETMS ist wegen des fehlenden Asymmetriezentrums der Dihydrolysergsäure zwar stabiler als das natürlich vorkommende Ergotamin, seine Stabilität gegenüber Sauerstoff, Licht und Hitze ist aber ebenfalls begrenzt. Die hydrierten Mutterkornalkaloide zeigen in flüssigen Zubereitungen allgemein die sogenannte Aci-Umlagerung (88), die im Peptidteil des Moleküls abläuft und hydrolysebedingte Veränderungen, die zur Dihydrolysergsäure und zum Dihydrolysergsäureamid führen. Ferner kann der Indolring v.a. unter Lichteinwirkung oxidativ verändert werden (89), was an einer Gelbfärbung der entsprechenden Zubereitung zu erkennen ist.

Da beim beschriebenen Sprühtrocknungsprozeß mit einer Luft-eintrittstemperatur von etwa 100°C gearbeitet wird, können Wertminderungen des Arzneistoffes nicht ausgeschlossen werden.

Die Farbreaktion nach Van Urk (90), die vielfach zur Gehaltsbestimmung herangezogen wird, kann allerdings einen höheren Wirkstoffgehalt vortäuschen, weil alle Abbauprodukte mit intaktem Lysergsäureanteil eine positive Van Urk-Reaktion geben. Die Stabilitätsuntersuchungen wurden deshalb mit einer selektiveren HPLC-Methode durchgeführt.

Sprühprodukt	Wirkstoffgehalt
DETMS ohne PVP-Zusatz	94,8%
Sprüheinbettung DETMS/PVP 1 + 9	94,9%
Sprüheinbettung DETMS/PVP 1 + 49	98,0%

Tab. 6 HPLC-Analytische Gehaltskontrolle von
DETMS-haltigen Sprühprodukten

Wie die Tab. 6 zeigt, nimmt der Wirkstoffgehalt der Sprühprodukte ohne Hilfsstoffzusatz bzw. mit einem 9-fachen Überschuß an PVP um etwa 5% ab. Die Sprüheinbettung mit dem höheren PVP-Anteil erleidet rein rechnerisch einen Arzneistoffverlust von 2%. Dieser Wert liegt allerdings schon außerhalb der Vertrauensgrenze der Analytik, da sich nach einem durchgeführten t-Test mit 1% Irrtumswahrscheinlichkeit diese Abweichung nicht signifikant vom Sollwert unterscheidet.

4. Entwicklung von Tablettenrezepturen mit schneller DETMS-Freisetzung

Amorphe Substanzen besitzen einen höheren energetischen Zustand als kristalline Stoffe und sind daher metastabil, d.h. unter gewissen Bedingungen besteht die Gefahr einer Veränderung des physikalischen Zustandes.

Für die Weiterverarbeitung der Sprühprodukte zu Tabletten bedeutet dies, daß die Einwirkung von Feuchtigkeit bzw. von organischen Lösungsmitteln vermieden werden muß, um ein partielles Auflösen des Wirkstoffes oder der Einbettung zu verhindern. Dabei können nämlich Rekristallisierungsvorgänge auftreten, die das Auflösungsverhalten von DETMS wieder ungünstig beeinflussen.

Obwohl die voluminösen Sprühprodukte ein schlechtes Fließverhalten aufweisen, sollte deshalb eine Direkttablettierung der Substanzen durchgeführt werden.

Bestandteile	Rezepturbezeichnung				
	VR 1	VR 2	SP 0	SP 9	SP 49
DETMS unbehandelt	2,5	2,5	----	----	----
DETMS versprüht	----	----	2,5	----	----
Sprüheinbettung DETMS/PVP 1+9	----	----	----	25,0	----
Sprüheinbettung DETMS/PVP 1+49	----	----	----	----	125,0
PVP 25	----	22,5	----	----	----
Avicel® PH 101	60,0	----	60,0	----	----
Maisstärke	114,5	152,0	114,5	152,0	----
Polypladone® XL	20,0	20,0	20,0	20,0	64,0
Aerosil® 200	2,0	2,0	2,0	2,0	10,0
Magnesiumstearat	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	<u>200,0</u>	<u>200,0</u>	<u>200,0</u>	<u>200,0</u>	<u>200,0</u>
Eigenschaften					
Zerfallszeit (sec)	15	150	20	150	240
rel. Standardab- weichung des Ta- blettengewichts (%)	1,2	1,3	0,7	0,9	3,0

Tab. 7 Zusammensetzung und Eigenschaften von DETMS-Tablettenrezepturen (Angaben in mg pro Tablette)
VR 1, VR 2 = Vergleichsrezepturen; SP 0, SP 9 und SP 49 = Rezepturen mit Sprühprodukten ohne, sowie mit 9- und 49-fachem Überschuß an PVP

Wegen der hohen PVP-Konzentrationen in den Wirkstoffeinkbetungen, die in Tablettenrezepturen die Funktion der Bindemittel übernehmen, erhält man beim Verpressen dieser Ansätze harte Tabletten mit langer Zerfallszeit. Da aber ein schneller Zerfall die Voraussetzung für die Auflösung des Arzneistoffes ist, müssen der bereits als Füllstoff verwendeten Maisstärke noch stärkere Sprengmittel zugesetzt werden. Im Vergleich

zur quervernetzten Natriumcarboxymethylcellulose und Natriumcarboxymethylstärke liefert das quervernetzte Polyvinylpyrrolidon (Polyplasdone® XL) die kürzesten Zerfallszeiten, weshalb dieses Sprengmittel für die Untersuchungen benutzt wurde.

Die Bestandteile der hergestellten DETMS-Tablettenformulierungen gehen aus Tab. 7 hervor. Der Wirkstoff ist darin in einer Dosierung von 2,5 mg pro 200 mg Tablettenendgewicht enthalten.

In den Vergleichsrezepturen VR 1 und VR 2 wurde die unbehandelte Wirksubstanz verarbeitet. In VR 1 befindet sich kein PVP 25, so daß mikrokristalline Cellulose (Avicel® PH 101) als Trockenbindemittel zugefügt werden mußte. Die Tablettencharge VR 2 ist von der gewichtsmäßigen Zusammensetzung her mit SP 9 identisch, der Arzneistoff ist aber hier nicht in PVP eingebettet, sondern nur mit derselben Hilfsstoffmenge innig verrieben worden.

Für die drei übrigen Formulierungen kamen die Sprühprodukte zum Einsatz, und zwar bei SP 0 ohne PVP-Zusatz, bei SP 9 mit 9-fachem und bei SP 49 mit 49-fachem Überschuß an Trägermaterial. Da in der letzten Rezeptur über 60% PVP vorliegen, mußte die Maisstärke vollständig gegen Polyplasdone® XL ersetzt werden, um kürzere Zerfallszeiten zu erreichen.

Ein weiteres Problem lag in dem großen Volumen der Sprüheinbettung SP 49. Das Material konnte nur unter Verwendung eines größeren Preßwerkzeuges und einer erhöhten Aerosil®-Konzentration von 5% verpreßt werden. An der rel. Standardabweichung des Tablettengewichtes von 3,0% erkennt man aber, daß das Fließverhalten des Tablettiergutes immer noch vergleichsweise schlecht ist.

5. Prüfung der DETMS-Auflösungsgeschwindigkeit aus Tabletten

Die Ermittlung der Lösungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen ist ein wesentlicher pharmazeutisch-technologischer Qualitätsparameter zur Absicherung der Pharmazeutischen Verfügbarkeit von Wirkstoffen und Arzneizubereitungen mit Resorptionsproblemen.

Die BP 80 enthält in ihrem Addendum von 1983 eine Monographie über DETMS-Tabletten, auf einen Dissolution-Test wird aber verzichtet. In der USP XXI finden sich dagegen Anforderungen an die Lösungsgeschwindigkeit für andere, dem DETMS sehr ähnliche Mutterkornalkaloide. Für sie wird generell die Paddle-Methode benutzt und als Freisetzungsmedium überwiegend eine 1%-ige Weinsäurelösung verwendet.

In Anlehnung an diese Monographien wurde für die DETMS-Tabletten zunächst die Paddle-Methode herangezogen, als Prüfflüssigkeit diente wie bei den Löslichkeitsversuchen der Sprüheinbettungen künstlicher Darmsaft pH 7,5. Die Tabletten der Charge SP 49 mußten allerdings in das Drehkörbchen eingesetzt werden, da sie im Freisetzungsmedium aufschwammen. Wegen des geringen Extinktionskoeffizienten von DETMS wurde das Prüfvolumen analog den Ergotoxin-Tabletten USP XXI auf 500 ml beschränkt.

Einfluß der Formulierungsbestandteile auf die Auflösungs- geschwindigkeit von DETMS

Die Freisetzungsgeschwindigkeit von DETMS aus den verschiedenen Tablettenformulierungen geht aus Abb. 31 hervor.

Der Wirkstoff in den Vergleichsrezepturen VR 1 und VR 2 löst sich nur langsam und unvollständig auf. Nach 10 Minuten Prüfdauer sind aus beiden Chargen etwa 35% DETMS in Lösung gegangen, die Gesamtfreisetzung beträgt aber nach 30 Minuten lediglich 42 bzw. 51%. Der Zusatz von PVP als physikalische Verreibung in VR 2 führt also nach anfänglicher Verzögerung noch zu einer leicht erhöhten Auflösungs geschwindigkeit des Arzneistoffes.

Die Tablettenchargen mit versprühtem Wirkstoff besitzen demgegenüber alle deutlich bessere Auflösungsraten. Die Rezeptur SP 0 erreicht trotz hoher Initialfreisetzung die Werte der PVP-haltigen Sprüheinbettungen nicht ganz. Nach 10 Minuten sind zwar bereits 68% DETMS gelöst, nach Beendigung des Testes lassen sich aber insgesamt nur 83% Arzneistoff im filtrierten Prüfmedium nachweisen. Die verpreßten Sprüheinbettungen SP 9 und SP 49 zeigen mit 94 bzw. 97% die höchsten Gesamtauflö-

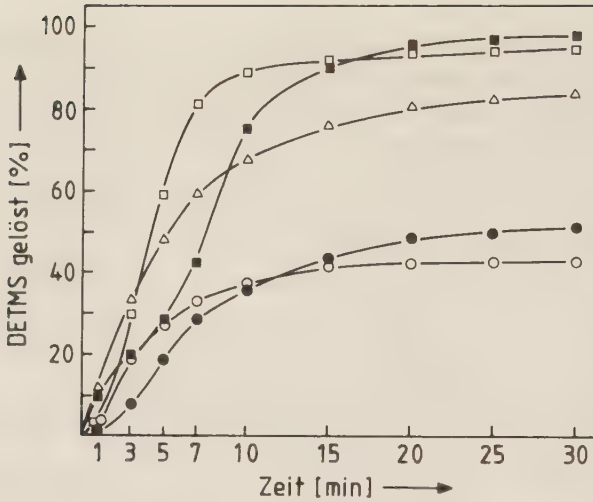


Abb. 31 Auflösungs-geschwindigkeit von DETMS aus unterschiedlichen Tablettenrezepturen im Dissolution Test mit 500 ml Darmsaft USP XXI als Freisetzungsmedium
 -○- VR 1 -●- VR 2 -△- SP 0 -□- SP 9 -■- SP 49

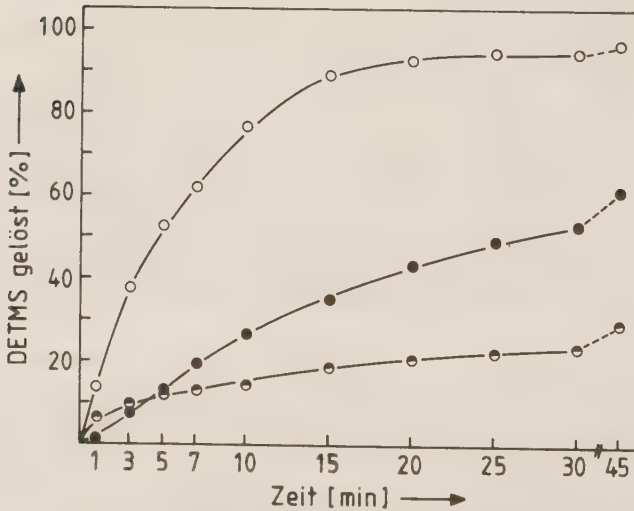


Abb. 32 Auflösungs-geschwindigkeit von DETMS aus einem Tabletten-Fertigarzneimittel in Abhängigkeit vom Prüfmedium des Dissolution Testes (Paddle-Methode)
 -○- 1%-ige Weinsäurelösung
 -●- Aqua destillata
 -○- Darmsaft USP XXI

sungswerte. Bedingt durch den hohen PVP-Anteil in SP 49 zerfallen diese Tabletten etwas später und erreichen dadurch erst nach 15 Minuten die Abgaberraten der SP 9-Rezeptur. Eine vergleichende Bestimmung mit der Drehkörbchen-Apparatur bei den Chargen VR 1, VR 2, SP O und SP 9 ergab nahezu übereinstimmende Werte. Nur zu Beginn des Dissolution Testes kam es durch die stärkere mechanische Beanspruchung der Tabletten im Drehkörbchen zu leicht höheren Initialfreisetzungen von 5 bis maximal 10%.

Vergleichende Untersuchung der DETMS-Freisetzung aus einem Fertigarzneimittel

Auf dem deutschen Markt wird ein DETMS-Tablettenpräparat in Form einer "Festen Lösung" angeboten. Die Freisetzungsraten des Handelsproduktes in verschiedenen Prüfflüssigkeiten sind in Abb. 32 eingetragen.

Lagen bei den selber hergestellten Sprüheinbettungsformulierungen die Auflösungswerte unabhängig vom Freisetzungsmedium immer über 90%, so spielt bei diesem Präparat die Prüfflüssigkeit eine entscheidende Rolle. In 1%-iger Weinsäurelösung ist eine schnelle und fast vollständige Auflösung des Wirkstoffes zu beobachten.

Bei Verwendung von destilliertem Wasser ist die Freisetzung bereits deutlich auf 62% nach 45 Minuten vermindert, während sie in Darmsaft pH 7,5 nur mehr einen Endwert von 30% erreicht.

Für dieses Verhalten sind die unterschiedlichen Zerfallseigenschaften der Tabletten mitausschlaggebend, da diese in saurem Milieu sehr viel schneller zerfallen als in Wasser oder Darmsaft.

Einfluß der Lagerzeit auf die Auflösungsgeschwindigkeit von DETMS

Eine wesentliche Voraussetzung für die praktische Verwertung von Sprüheinbettungen liegt in deren Lagerstabilität.

Die Tabletten mit versprühtem Wirkstoff wurden deshalb nach

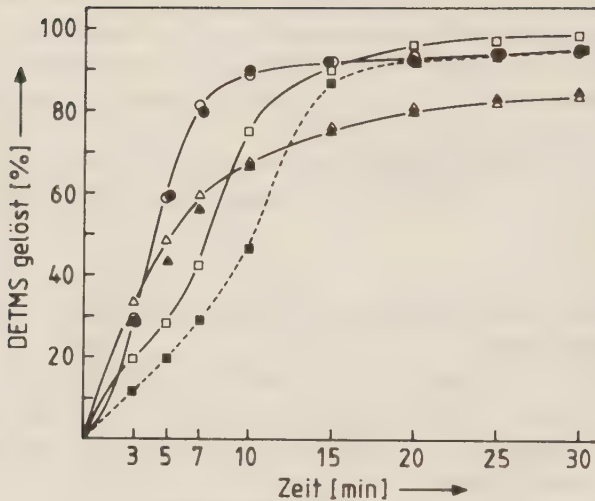


Abb. 33 Einfluß der Lagerung (1 Jahr bei Raumtemperatur) auf die DETMS-Auflösungsgeschwindigkeit aus Tabletten mit versprühtem Wirkstoff

Tablettenrezeptur vor bzw. nach Lagerung

SP 0	-△-	▲
SP 9	-○-	●
SP 49	-□-	---■---

einem Jahr Lagerung bei Raumtemperatur nochmals auf ihre Auflösungsgeschwindigkeit geprüft.

Wie aus Abb. 33 ersichtlich ist, zeigen die Zubereitungen SP 0 und SP 9 dieselben Freisetzungsraten wie unmittelbar nach der Herstellung. Die Rezeptur SP 49 gibt dagegen den Wirkstoff während der ersten 15 Minuten verzögert ab, erreicht aber dann annähernd wieder die ursprünglichen Werte. Die verminderte Auflösung zu Beginn des Dissolution Testes wird durch eine verlängerte Zerfallszeit der Tabletten im Drehkorbchen mitbeeinflusst, die lagerungsbedingt von 10 auf 13 Minuten ansteigt.

Die nahezu identischen Gesamtauflösungsraten konnten durch röntgendiffraktometrische Nachuntersuchungen der reinen Sprühprodukte bestätigt werden. Den unveränderten Röntgenspektren

war zu entnehmen, daß der amorphe Zustand der Teilchen auch nach 1 Jahr Lagerung bei 20°C erhalten bleibt.

6. Diskussion der Ergebnisse

Unter den ausgewählten hydrotropen Stoffen bewirkt nur der Zusatz von PVP 25 in höherer Konzentration eine Löslichkeitsverbesserung von DETMS in Darmsaft pH 7,5. Da sich dieser Effekt schon durch einfaches Zumischen von PVP erzielen läßt, ist eine Komplexbildung zwischen Arznei- und Hilfstoff anzunehmen. Solche Bindungen, die überwiegend durch hydrophobe Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen zustande kommen, konnten bereits bei zahlreichen Lokalanästhetika und Phenothiazinderivaten nachgewiesen werden (91,92).

Die Einbettung des Wirkstoffes in eine feste, leicht lösliche Hilfsstoffmatrix führt zu einer weiteren Steigerung der Löslichkeit. Hierfür wird v.a. der röntgenamorphe Festzustand der Substanz verantwortlich gemacht, der im Vergleich zum kristallinen eine höhere Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit aufweist (7). Gleichzeitig ist er der energiereichere Zustand, da bei ihm während des Lösungsvorganges keine Kräfte mehr im Sinne von Molekül- oder Ionengitterenergien überwunden werden müssen. Amorphe Stoffe sind deshalb grundsätzlich bestrebt, sich in eine energieärmere, kristalline Form umzuwandeln.

Unter diesem Gesichtspunkt ist die blitzartige Zerstäubungstrocknung dem Abdampfen des Lösungsmittels vorzuziehen, da dessen langsame Entfernung die Kristallbildung begünstigt. Darüber hinaus kann durch die Zufuhr von mechanischer Energie, die zur Zerkleinerung des Rohproduktes aufgewendet werden muß, wieder partielle Kristallisation eintreten (93-95).

Bei der Sprühtrocknung erhält man dagegen auf rationelle und schonende Weise unmittelbar ein mikronisiertes Endprodukt, man spricht deshalb auch von "Sprühmikronisierung" (93). Durch die beträchtliche Oberflächenentwicklung bei der Zerstäubung der Lösung sind die Trocknungszeiten extrem kurz. Bei Gleichstrom-

anlagen trifft zudem die heißeste Luft auf die lösungsmittelreichsten Tröpfchen, so daß die Verdunstungskälte ihre Erwärmung in Grenzen hält. Der Wirkstoffgehalt des in Lösung instabilen DETMS nimmt deshalb nur um 5% ab. Höhere Anteile von PVP scheinen den Wirkstoff zu stabilisieren, da bei 49-fachem Überschuß keine signifikante Abweichung vom Sollwert festzustellen war.

Die Verarbeitung gerade dieser Sprüheinbettung wirft aber eine Reihe von Problemen auf:

- Das schlechte Fließverhalten der Tablettiermischung hat eine unbefriedigende Gewichtseinheitlichkeit der Tabletten zur Folge.
- Durch das große Volumen der Sprüheinbettung kommt es beim Komprimiervorgang zu Lufteinschlüssen, die Tabletten schwimmen deshalb im Freisetzungsmedium auf.
- Bei Einsatz hoher PVP-Konzentrationen tritt eine Zerfallsbehinderung des Preßlings ein, die nach 1-jähriger Lagerung noch zunimmt.

Die Dispersität des amorphen Wirkstoffes wird durch die größere PVP-Menge, außer durch den Verdünnungseffekt, nicht mehr stark verbessert, so daß die DETMS-Auflösungsrate nur unwesentlich höher liegt als bei 9-fachem Überschuß des Trägermaterials. Da sich die Werte nach Lagerung weiter annähern, besitzt die Rezeptur SP 9 unter dem Gesichtspunkt der Weiterverarbeitung klare Vorteile gegenüber SP 49.

Die Lösungsgeschwindigkeit von DETMS aus der Vergleichsrezeptur VR 1 mag zunächst überraschen, ihr Endwert entspricht aber der Sättigungslöslichkeit von 0,2 mg pro 100 ml Darmsaft (s. Tab. 5). Durch Verwendung von 500 ml Prüfmedium erhöht sie sich auf 1 mg, so daß bei einer Dosierung von 2,5 mg 40% des Arzneistoffes in Lösung gehen können. In den Tabletten mit dem physikalischen Gemisch aus Wirk- und Hilfsstoff (VR 2) kann PVP nur die Rolle des Lösungsverbesserers übernehmen. Die Löslichkeitssteigerung von 10% entspricht annähernd dem Wert aus dem Vorversuch, der durch Mischen der Reinsubstanzen in entsprechenden Konzentrationen erhalten wurde.

Wie an Rezeptur SP O zu sehen ist, kann die Löslichkeit von DETMS aber auch allein durch das Verfahren der Sprühtrocknung verbessert werden. Die Ursache hierfür liegt weniger in der Mikronisierung als wieder im amorphen Charakter des Sprühproduktes. Die Verringerung der Partikelgröße, d.h. die Vergrößerung der Oberfläche, kann zwar die Lösungsgeschwindigkeit erhöhen, ein Effekt auf die Löslichkeit wird aber nur dann wirksam, wenn die Partikelgröße weniger als 1 μm beträgt. Nach HIGUCHI (96) erhöht sich die Löslichkeit für Teilchen von 1 μm nur um etwa 1% im Vergleich zu größeren Partikeln.

Die Auflösungsraten des sprühgetrockneten Wirkstoffes erreichen aber trotz des amorphen Zustandes nicht die Werte der Sprüheinbettungen. Neben der fehlenden hydrotropen Wirkung von PVP kann hierfür auch dessen Schutzfunktion für den Wirkstoff eine Rolle spielen. Während des Kompressionsvorganges werden sprühgetrocknete Partikel weitgehend zerstört, eine teilweise Rekristallisation durch die zugeführte Energie ist möglich. Diese Vorgänge können mit örtlich auftretenden hohen Temperaturspitzen, die punktuelle Schmelzvorgänge bewirken, erklärt werden. So wurde bereits von der Umwandlung metastabiler polymorpher Modifikationen in die beständigere Form durch Tablettierung berichtet (97,98). PVP kann bereits in geringer Konzentration die Kristallisation hemmen (99) und somit den amorphen Zustand auch bei mechanischer Belastung stabilisieren.

Durch die Einbettung sind ferner physikalisch-chemische Wechselbeziehungen zwischen den Arzneistoffmolekülen reduziert, eine Agglomeratbildung unter den Wirkstoffteilchen findet nicht mehr statt. Gerade mikronisierte Pulver neigen wegen ihrer hohen Oberflächenenergie vermehrt zur Aggregation, so daß der Vorteil der geringen Teilchengröße wieder verloren gehen kann.

Einer weitverbreiteten Anwendung der festen Dispersionen steht vielfach noch die Unkenntnis über das physikalische Verhalten des eingebetteten Wirkstoffes bei Lagerung entgegen. Die wenigen bisherigen Untersuchungen über die Stabilität von PVP-Dispersionen ergaben sowohl unveränderte wie verminderte Auf-

lösungsdaten der eingearbeiteten Arzneistoffe (87,100-104). Wegen der Hygroskopizität von PVP besitzt die rel. Feuchte der Umgebung großen Einfluß auf diese Veränderungen. Am Beispiel von Nifedipin/PVP-Kopräzipitaten konnte gezeigt werden, daß eine erhöhte Luftfeuchtigkeit zur Rekristallisation und damit zur Abnahme der Lösungsgeschwindigkeit führt (101). Wegen des hohen PVP-Anteils in der Charge SP 49 muß hier ebenfalls mit einer Wasseraufnahme gerechnet werden. Die festgestellte Verlängerung der Zerfallszeit während der Lagerung kann möglicherweise als Hinweis dafür gelten, obwohl der röntgenamorphe Zustand stabil bleibt und sich die Löslichkeit im Dissolution Test kaum verändert.

Zur Herstellung stabiler Produkte sollte deshalb - neben dem Verzicht auf mechanische Bearbeitung - die Verwendung geringerer PVP-Mengen (Charge SP 9) und eine feuchtigkeitsgeschützte Lagerung von Vorteil sein.

Obwohl für zahlreiche PVP-Einbettungen (102,105-108) bereits eine Korrelation zwischen erhöhter Löslichkeit und gesteigerter Resorptionsrate gefunden wurde, müssen diese Ergebnisse noch durch in vivo-Befunde ergänzt werden. Eine Verbesserung der intestinalen DETMS-Aufnahme ist bisher nur nach Zusatz von β -Hydroxypropyltheophyllin (109) in geringem und Polyoxyethylenäthern (110) in stärkerem Ausmaß beobachtet worden.

V. Retardierung der DETMS-Freisetzung mit Hilfe von Diffusionsfilmen

1. Verzögerung der Arzneistoffabgabe aus Diffusions-tabletten

Einige klassische Anwendungsgebiete von DETMS, wie z.B. die Kreislaufregulationsstörungen oder die Migräneprophylaxe, erfordern einen möglichst gleichmäßigen, lang anhaltenden Arzneistoffspiegel im Organismus. Bei den Arzneiformen der Tropfen oder der Tabletten sind wegen der schnellen Elimination des Wirkstoffes mehrmalige Gaben nötig, die Therapie muß aber während der Nacht unterbrochen werden.

Mit Hilfe geeigneter Retardierungssysteme sollte es deshalb möglich sein, durch zweimalige Applikation am Morgen und am Abend eine wirksame Arzneistoffkonzentration über den ganzen Tag hinweg aufrechtzuerhalten.

1.1 Herstellung der Mikrotabletten

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften von DETMS lassen im ansteigenden pH-Milieu des Dünndarms Freisetzungsprobleme aus Diffusionsarzneiformen erwarten. Die Herstellung von Mikrotabletten erfolgte deshalb wieder unter Zusatz von Bernsteinsäure, um einer möglichen Ausfällung der Base zu begegnen. In zwei Vergleichsrezepturen wurden Lactose und Mannit als Füllstoff verwendet. Da die Sprüheinbettungen des Wirkstoffes in PVP eine erhöhte Löslichkeit im Darmsaft besitzen, wurde deren Eignung zur Herstellung von Diffusions-Arzneiformen ebenfalls überprüft.

Die genaue Zusammensetzung der Rezepturen ist der Tab. 8 zu entnehmen.

In festen Depotpräparaten wird DETMS in einer Dosierung von 2,5 oder 5 mg eingesetzt. Wegen der besseren analytischen Nachweisbarkeit enthalten die Rezepturen mit einer Ausnahme 5 mg Arzneistoff. In Charge SR 49 beträgt der Wirkstoffgehalt nur umgerechnet 2,5 mg, weil die für eine höhere Dosierung nötige Menge an Sprüheinbettung aufgrund ihres großen Volumens

Bestandteile	Rezepturbezeichnung				
	BS	LA	MA	SP 9	SP 49
DETMS unbehandelt	1,0	1,0	1,0	---	---
Sprüheinbettung DETMS/PVP 1+9	---	---	---	10,0	---
Sprüheinbettung DETMS/PVP 1+49	---	---	---	---	25,0
Bernsteinsäure	76,6	---	---	---	---
Lactose	---	76,6	---	66,8	48,6
Mannit	---	---	76,6	---	---
Gelatinelsg. 10%	q.s.	q.s.	q.s.	---	---
Aerosil® R 972	---	---	---	0,8	4,2
Talcum	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Magnesiumstearat	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0

Tab. 8 Zusammensetzung von DETMS-Mikrotabletten (Angaben in mg pro Tablette)

BS = Füllstoff: Bernsteinsäure; LA = Füllstoff: Lactose; MA = Füllstoff: Mannit; SR 9 und 49 = Sprüheinbettungen mit 9- und 49-fachem Überschuß an PVP

nicht mehr zu Tabletten von 5 mm Durchmesser verpreßt werden kann.

Eine Dosiereinheit besteht aus 5 Mikrotabletten in einer Hartgelatine kapsel der Größe 0, so daß die Rezeptur RS 49 einen Wirkstoffanteil von 0,5 mg und alle übrigen Formulierungen einen von 1,0 mg DETMS pro Tablette aufweisen müssen.

Die Sprüheinbettungen wurden direkt unter Zusatz von hydrophobem Aerosil® als Fließregulierungsmittel verpreßt, während der unbehandelte Wirkstoff zusammen mit den entsprechenden Füllstoffen mit Gelatinelösung granuliert wurde.

1.2 Prüfung der Arzneistofffreisetzung aus Diffusions-tabletten

Als Filmbildner für die Diffusionsüberzüge wurde das Polymethacrylatgemisch RS/RL im Verhältnis 8:2 mit 20% Dibutylphthalat als Weichmacher und 50% Magnesiumstearat als Trennmittel benutzt.

Die Ergebnisse der Freisetzungsprüfung im modifizierten Half-Change-Test gehen aus Abb. 34 hervor.

Obwohl die Schichtdicke des Filmüberzuges lediglich 16 µm beträgt, zeigen alle Rezepturen geringe Initialfreisetzen von 2 bis 13%. Die bernsteinhaltige Formulierung erreicht zwar hier den höchsten Wert, ihre Abgabe geht aber nach der 3. Stunde stark zurück. Nach 8 Stunden sind deshalb nur insgesamt 47% DETMS in den gesammelten Fraktionen nachweisbar.

Die Charge LA besitzt ein annähernd parallel dazu verlaufendes Freigabeprofil, dessen Werte jeweils um etwa 10% tiefer liegen. Aus den beiden übrigen Formulierungen MA und SR 9 diffundiert noch weniger Wirkstoff innerhalb des Prüfzeitraumes durch den Überzug, so daß die Endfreisetzung nur einen Wert von knapp 30% erreicht.

Der Freisetzungsverlauf von SR 49 fehlt in Abb. 34, da deren Überzug nach 2 Stunden aufreißt und damit der Wirkstoff nicht mehr diffusionsgesteuert, sondern nach Auflösen des Tablettenkernes schlagartig verfügbar wird.

Wegen der allgemein niedrigen Arzneistoffabgabe trotz geringer Filmdicke war nun von Interesse, ob dieses Verhalten bereits durch die Eigenschaften des Wirkstoffes oder durch die Tabletten- und Filmbestandteile verursacht wird. Die Diffusionstabletten wurden deshalb statt im ansteigenden pH-Gradienten mit reinem Magensaft eluiert, um den Einfluß des pH-Wertes sichtbar zu machen.

Wie aus Abb. 35 ersichtlich ist, beeinflußt der Füllstoff in saurem Milieu nur während der Initialfreisetzung die Diffusionsgeschwindigkeit von unbehandeltem DETMS. Nach 3 Stunden liegen zwar die Abgaberaten der säurefreien Zubereitungen noch 15% unter denen der BS-Charge, die Werte gleichen sich

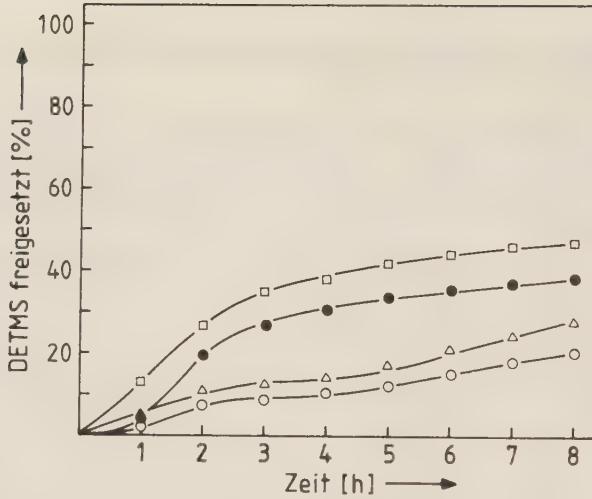


Abb. 34 Einfluß der Rezepturzusammensetzung auf die Freisetzung von DETMS aus Diffusionstabilen im modifizierten Half-Change-Test; Schichtdicke des Filmüberzuges: 16 μ m

Rezepturbezeichnung
-□- BS -●- LA -○- MA -△- SR 9

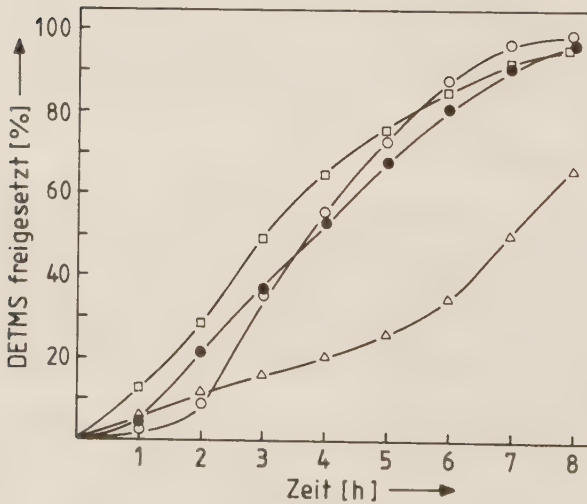


Abb. 35 Einfluß der Rezepturzusammensetzung auf die Freisetzung von DETMS aus Diffusionstabilen mit Magensaft USP XXI als Elutionsmedium; 16 μ m Filmdicke

Rezepturbezeichnung
-□- BS -●- LA -○- MA -△- SR 9

aber mit fortschreitender Prüfdauer an und erreichen jeweils 95% Gesamtfreisetzung.

Bei der Formulierung SR 9 mit eingebettetem Wirkstoff bleibt hingegen die Abgabeverzögerung bestehen. Die Diffusionsrate nimmt erst nach 5 Stunden stärker zu, so daß noch 66% des eingesetzten Arzneistoffes in die Eluate gelangen.

Wie die geringe Initialfreisetzung aus SR 9 sowie das erneute Aufplatzen des Überzuges von Charge SR 49 zeigen, ist der verwendete Diffusionsfilm für die Sprüheinbettungen zu undurchlässig.

Um die Entwicklung einer neuen Lackformulierung zu umgehen, wurde deshalb die Permeabilität des bisher benutzten Filmmaterials durch folgende Maßnahmen erhöht:

- alleinige Verwendung des leichter diffundierbaren Polymethacryltyps RL und/oder
- Zusatz von Hydrophilisierungsmitteln zur Lackrezeptur.

Als Porenbildner diene Polyethylenglykol 1500, das gleichzeitig die Funktion eines Weichmachers übernehmen kann und die Zugabe von Dibutylphthalat überflüssig macht. Bei entsprechend hohem Zusatz von PEG 1500 war es auch wieder möglich, stabile Diffusionsfilme auf Charge SR 49 zu erhalten.

Die Arzneistofffreisetzung dieser überzogenen Rezeptur im Half-Change-Test ist in Abb. 36 dargestellt.

Wie der Abbildung zu entnehmen ist, liefert selbst ein 50%-iger Anteil des Porenbildners im Polymethacrylatgemisch RS/RL = 8:2 noch keine ausreichend hohen Initialfreisetzungen. Erst durch den Verzicht auf den schwerdurchlässigen Typ RS in der Filmrezeptur lassen sich höhere Initialdosen von 33 bis 46% erzielen. Mit dem Erreichen neutraler pH-Werte bricht allerdings die Wirkstoffabgabe ab, so daß nach 8 Stunden 17 bis 30% DETMS in den Diffusionshüllen zurückbleiben.

Obwohl sich die Filmdicken der Tabletten mit Werten von 21, 38 und 54 μm stark voneinander abheben, unterscheiden sich die Freisetzungskurven bei beiden Überzugsmaterialien nur um maximal 15% voneinander.

Für die Charge SR 9 erhält man bei gleichen Überzugsbedingungen ähnliche Freigabeprofile mit 2-5% höheren Abgaberaten.

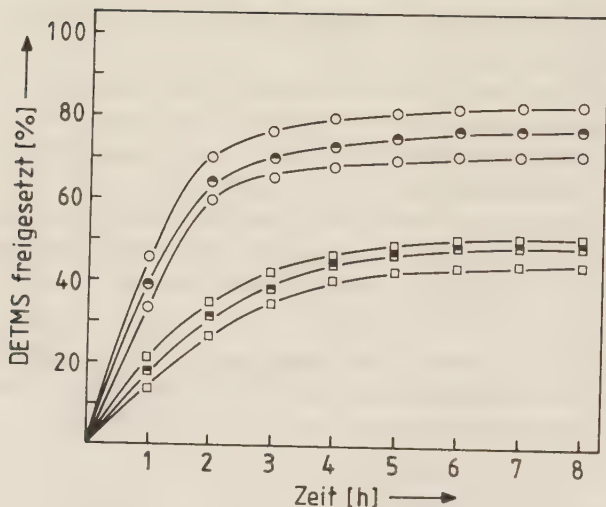


Abb. 36 Einfluß der Filmdicke und des Filmbildners auf die DETMS-Abgabe aus überzogenen Mikrotablettten der Charge SR 49 im modifizierten Half-Change-Test; Filmbildner: Polymethacrylat-typen mit 50% PEG 1500

Filmdicke	Typ RL	Typ RS/RL = 8:2
21 µm	-○-	-□-
38 µm	-●-	-■-
54 µm	-○-	-□-

1.3 Diskussion der Ergebnisse

Wie das Löslichkeits-pH-Profil von DETMS (Abb. 27) bereits andeutete, ist die Freisetzung des Wirkstoffes aus Diffusionstabletten vom pH-Wert des Prüfmediums abhängig. Ab der 3. Stunde, also mit Erreichen von pH = 6,4 im modifizierten Half-Change-Test, verhindert das Ausfallen der freien Base eine weitere Diffusion durch den Filmüberzug. Der Freisetzungsknick tritt aber diesmal nicht nur bei den säurefreien Zubereitungen auf, sondern auch bei der Formulierung mit Bernsteinsäure-Zusatz.

Die Bernsteinsäure gehört mit pK_a -Werten von 4,20 und 5,63 (111) nicht zu den stärksten organischen Säuren. Da aber die

Ausfällung der Dihydroergotamin-Base bereits bei pH 3,0 beginnt, ist die Säure nicht mehr in der Lage, den pH-Wert innerhalb der Diffusionstabletten unterhalb dem Fällungs-pH-Wert der Base zu halten.

Diese Vermutung wird durch pH-Messungen im Innern von Matrix-Tabletten, die Bernsteinsäure zur Acidifizierung enthalten, unterstützt (112). Nach 3-stündiger Agitation in Darmsaft pH 7,5 liegt der pH-Wert im Zentrum noch zwischen 3,5 und 4,5, nimmt aber zur Tablettenoberfläche hin stark zu. Ein pH-Wert von 4,0 würde sich auch bei Diffusionstabletten in einem deutlichen Abgaberückgang bemerkbar machen, weil dann nur mehr 40% DETMS gelöst vorliegen.

Für die Retardierung der Sprüheinbettungen erweist sich das bisher verwendete Filmmaterial als ungeeignet. Durch den hohen PVP-Anteil in den Tabletten bildet sich nach dem Eindringen der Verdauungsflüssigkeit eine hochviskose Lösung, die den Diffusionsfilm nur erschwert passieren kann. Bei einem 50-fachen PVP-Überschuß in der Sprüheinbettung ist der Quellschmerz so stark, daß es zum Platzen der Filmhülle kommt. Polyethylenglykol kann die Permeabilität von Filmüberzügen erhöhen, weshalb es häufig zur Steigerung der Arzneistoffdiffusion durch Membranen eingesetzt wird (113-116). Durch die Einarbeitung des hydrophilen Polyethylenglykols verändert sich die interne Anordnung der Polymerketten. Bei Kontakt mit Freisetzungsmittel wird es schnell herausgelöst (115,116), so daß der Wirkstoff besser durch den aufgelockerten und porösen Überzug diffundieren kann. Das Abgabeprofil wird dabei entscheidend von der PEG-Konzentration bestimmt, während die Filmdicke demgegenüber in den Hintergrund tritt.

Zu befriedigenden Initialfreisetzungen gelangt man aber erst, wenn man auf den schwer diffundierbaren Polymethacrylatfilmbildner ganz verzichtet und nur den Typ RL verwendet. Der Anteil von quartären Ammoniumgruppen in der Seitenkette ist hier etwa doppelt so hoch wie beim Typ RS, so daß die Durchlässigkeit wegen der gegenseitigen Abstoßung der gleichsinnigen Ladung größer ist.

Obwohl durch die Veränderung der Filmzusammensetzung eine aus-

reichend schnelle Auflösung der Sprüheinbettungen zu Beginn des Half-Change-Testes erreicht wird, zeigen sie ab der 3. Stunde wieder den typischen Freisetzungsknick einer pH-abhängigen Wirkstoffdiffusion. Die Verbesserung der Löslichkeit durch Sprüheinbettung reicht also bei diesen Depot-Arzneiformen nicht aus, um das DETMS im neutralen Milieu in Lösung zu halten. Hierfür kann auch das vergleichsweise geringe Flüssigkeitsvolumen eine Rolle spielen, das für die Auflösung des Arzneistoffes innerhalb der Diffusionstabletten zur Verfügung steht. Die Sättigungslöslichkeit von DETMS in der jeweiligen Pufferlösung wird dadurch wesentlich früher erreicht als bei der entsprechenden Prüfung der nichtüberzogenen Tabletten im Dissolution-Test.

Eine Kontrolluntersuchung in Magensaft bestätigt den Einfluß des pH-Wertes, da in rein saurem Milieu auch aus den Sprüheinbettungen der gesamte Wirkstoff freigesetzt wird.

2. Verzögerung der Arzneistoffabgabe aus Diffusions- kristallen

Da der Bernsteinsäure-Zusatz in Diffusionstabletten die Freisetzung von DETMS im modifizierten Half-Change-Test nicht verbessern konnte, wurden mit der Wein- und der Citronensäure zwei Säuren mit größerer Acidität in die Untersuchungen mit-
einbezogen. Alle Säuren sind in Kristallgrößen erhältlich, die deren direkte Verwendung als Arzneiträger ermöglichen. Neben dem geringen Zeitaufwand zur Herstellung eines Arzneistoff-Depots besitzen sie ferner den Vorteil einer gleichmäßigeren Wirkstoffabgabe, weil der Arzneistoff auf über 1000 Untereinheiten verteilt wird.

2.1 Herstellung von Diffusionskristallen

Neben der Wein- und der Citronensäure kam auch die Bernsteinsäure nochmals als Arzneiträger zum Einsatz, da hier ohne weitere Hilfsstoffe ein unmittelbarer Kontakt zwischen dem Wirkstoff und der Säure gegeben ist. Durch Siebanalyse wurden die Kristallfraktionen mit einer Korngröße von 500 - 800 µm abgetrennt und deren Füllgewicht in Hartgelatine kapseln ermittelt.

Die Imprägnierung der Säuren mit DETMS wird im folgenden am Beispiel der Citronensäure-Kristalle näher dargestellt. Das Füllgewicht der ausgewählten Kristalle beträgt für die Kapselgröße 0 annähernd 530 mg, so daß bei einem Arzneistoffgehalt von 5,0 mg pro Kapsel und einer Ansatzgröße von 200 g 1,887 g DETMS auf die Kristalloberfläche gebracht werden müssen. Die Kristalle wurden deshalb im AEROMATIC Wirbelsprüngerät mit nachstehender Imprägnierlösung besprüht:

DETMS	1,887 g
Pharmacoat® 606	2,000 g
1,2-Propylenglykol	0,200 g
Dichlormethan	76,730 g
Methanol	19,183 g
	100,000 g

Für die endgültige Formulierung der Diffusionskristalle muß allerdings noch der erforderliche Gewichtsanteil des Überzuges in einer entsprechend höheren Dosierung des Wirkstoffes berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse der Prüfung auf Gewichts- und Gehaltseinheitlichkeit der drei Kristallchargen sind in Abb. 37 wiedergegeben.

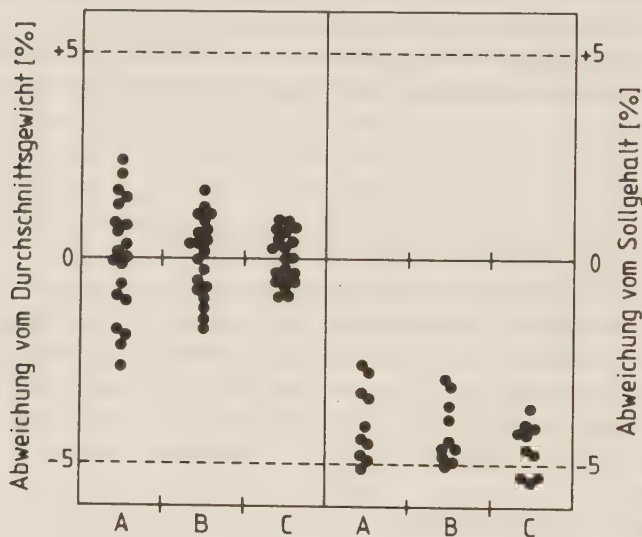


Abb. 37 Gleichförmigkeit des Gewichtes von DETMS-haltigen Säurekristallen in Hartgelatine-kapseln und Einzeldosierungsgenauigkeit von DETMS in diesen Kapseln; Abfüllung in Kapseln der Größe 1 (A und B) und 0 (C) auf der APONORM-Kapselfüllmaschine

A = Bernsteinsäure-Kristalle
B = Weinsäure-Kristalle
C = Citronensäure-Kristalle

Die Citronensäure-Kristalle wurden in Kapseln der Größe 0 und die zwei übrigen Kristallchargen in Kapseln der Größe 1 abgefüllt. Nach Ph. Eur. beträgt die höchstzulässige Gewichtsabweichung bei Kapseln über 300 mg Füllgewicht 7,5% vom Durch-

schnittsgewicht. Dieser Wert wird von allen Rezepturen deutlich unterschritten, die Abweichungen liegen immer unter $\pm 3\%$, bei den Citronensäurekristallen sogar unter $\pm 1\%$.

Bei den Gehaltsbestimmungen schwanken zwar die Werte untereinander nur in geringem Maße, der berechnete Sollgehalt wird aber nicht ganz erreicht. Bedingt durch Wirkstoffverluste beim Aufsprühen der Imprägnierlösung weisen die Kristalle nur einen durchschnittlichen Arzneistoffgehalt von 95,4 bis 96,0% auf. Bei fünfmaliger Imprägnierung von 200 g Citronensäurekristalle liegt der Wert immer zwischen 94,5 und 96,0%, so daß bei gleicher Ansatzgröße von einem reproduzierbaren Arzneistoffverlust auszugehen ist. Dieser kann durch eine entsprechend höher konzentrierte Imprägnierlösung ausgeglichen werden.

Die Retardierung der Säurekristalle erfolgte mit Polymethacrylat Typ RS als Filmbildner, dem 20% Dibutylphthalat als Weichmacher und 50% Magnesiumstearat als Trennmittel zugesetzt waren. Wegen der Verklebungsgefahr der Kristalle darf die Filmrezeptur bei dieser Zusammensetzung nur ganz langsam aufgetragen werden. Bei den Citronensäurekristallen wurde deshalb der Trennmittelanteil auf 100% erhöht, so daß ein zügiges Aufsprühen der Lacksuspension möglich war. Die Angabe der Lacktrockensubstanz bezieht sich nur auf den Filmbildner, die anderen Hilfsstoffe sind in diesem Wert nicht miteinbezogen.

2.2 Einfluß der Säure auf die Arzneistofffreisetzung aus Diffusionskristallen

Den überzogenen Säurekristallen wurde zur besseren Benetzbarkeit 0,5% Aerosil® 200 zugemischt und sie anschließend in Hartgelatine kapseln abgefüllt. Zur Freisetzungsprüfung wurde der Kapselinhalt in die Durchflußzellen gegeben und im ansteigenden pH-Gradienten des Half-Change-Testes eluiert.

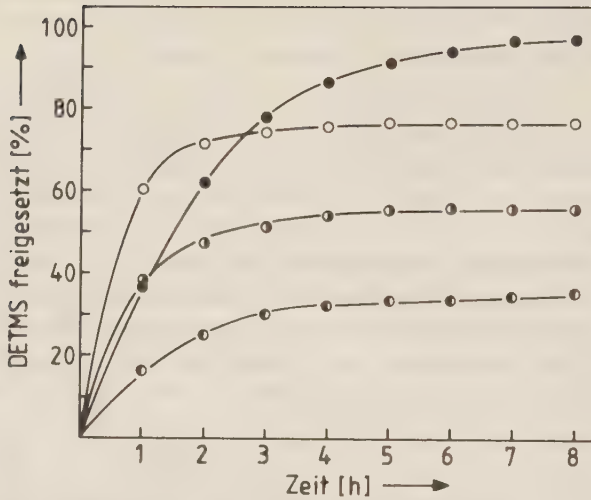


Abb. 38 Einfluß der Menge an Lacktrockensubstanz und des Elutionsmediums auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Bernsteinsäure-Kristallen

	Lacktrockensubstanz	Elutionsmedium
○-○	2%	pH-Gradient
●-○	3%	pH-Gradient
●-●	4%	pH-Gradient
●-●	3%	Magensaft

Bernsteinsäure als Arzneiträger

Die Freisetzungskurven in Abb. 38 bestätigen die an den Mikrotabletten bereits gewonnenen Erkenntnisse. Je nach Konzentration der Lacktrockensubstanz lassen sich zwar unterschiedlich hohe Initialfreisetzungen einstellen, die Wirkstoffdiffusion kommt aber jeweils nach 3 Stunden zum Stillstand, so daß noch 24, 44 bzw. 65% DETMS in den ausgelaugten Filmhüllen zurückbleiben. Verwendet man dagegen während des gesamten Prüfzeitraums Magensaft als FreisetzungsmEDIUM, so passiert der Wirkstoff nahezu vollständig den Überzug. Das Beispiel der Kristallcharge mit 3% Lacktrockensubstanz zeigt aber auch, daß bereits ein pH-Wert von 2,2 nach der 1. Stunde im Half-Change-

Test zu einem Abgaberückgang führt. Während dieses Zeitabschnitts ist die Freisetzung in reinem Magensaft um 19% höher als in der Pufferlösung von pH 2,2.

Weinsäure als Arzneiträger

Wie aus Abb. 39 hervorgeht, benötigt man zur Retardierung von Weinsäure-Kristallen wesentlich höhere Lackmengen als bei den Bernsteinsäure-Kristallen. Eine Konzentration von 4% Lacktrockensubstanz ergibt eine Initialdosis von 77% DETMS, die Wirkstoffabgabe ist bereits nach 3 Stunden abgeschlossen. Bei einer Filmauftragsmenge von 7% geht die Initialfreisetzung auf 49% zurück, weitere 40% Arzneistoff werden innerhalb der nächsten 7 Stunden kontinuierlich abgegeben. Auch bei 10 und 13% Lacktrockensubstanz diffundiert der Wirkstoff pH-unabhängig durch die Filmmembran, die Gesamtfreisetzungsratesinkt jedoch auf 87 bzw. 82%.

Citronensäure als Arzneiträger

Wie an Abb. 40 zu sehen ist, kommt man bei den Citronensäure-Kristallen durch die Erhöhung des Trennmittelanteils von 50 auf 100% wieder mit weniger Filmmaterial zur Verzögerung der Wirkstoffabgabe aus. Während bei 6,0% Lacktrockensubstanz die Retardierungsdauer nur 4 Stunden beträgt, erhält man nach Aufsprühen von 7,5% Filmbildner eine gleichmäßige Arzneistofffreisetzung über 6 Stunden. Eine Steigerung der Lackmenge auf 9% führt zu einem Rückgang der Initialdosis auf 11%, der Wirkstoff wird aber zu 89% wieder pH-unabhängig über 8 Stunden abgegeben.

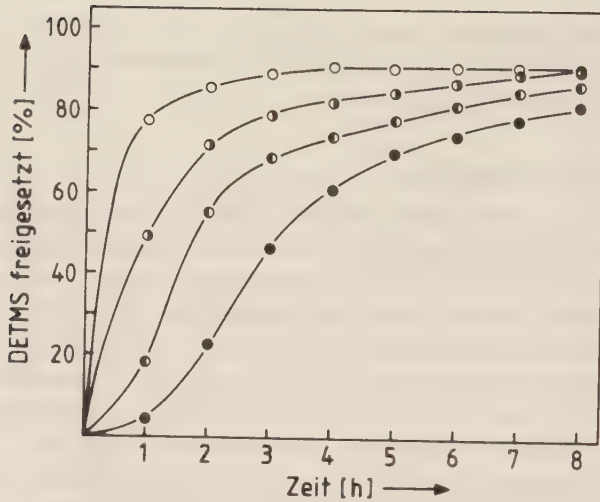


Abb. 39 Einfluß der Menge an Lacktrockensubstanz auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Weinsäure-Kristallen
 -○- 4% -○- 7% -○- 10% -●- 13%

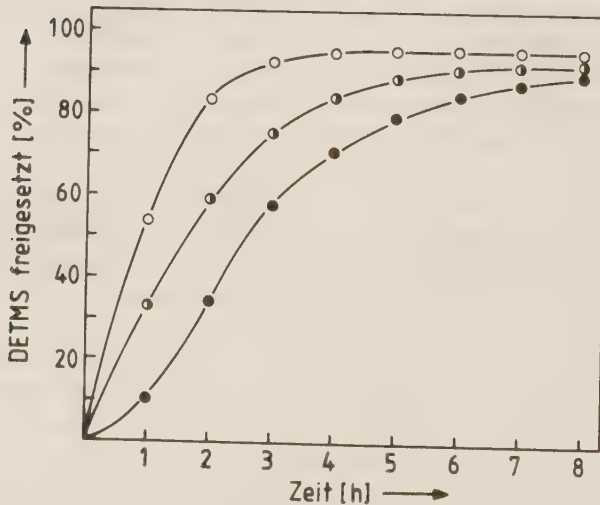


Abb. 40 Einfluß der Menge an Lacktrockensubstanz auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Citronensäure-Kristallen
 -○- 6,0% -○- 7,5% -●- 9,0%

2.3 Einfluß von Kristallgröße und Vorretardierung auf die Wirkstofffreisetzung aus Diffusionskristallen

Zur Untersuchung des Kristallgrößeneinflusses wurde von der Weinsäure die Fraktion 500 - 800 und 800 - 1000 μm abgesiebt und von beiden Kornklassen DETMS-Diffusionskristalle hergestellt. Durch das Aufsprühen des Filmüberzuges nimmt der Kristalldurchmesser im Verlauf der Retardierung zu, so daß ein von der Lackauftragsmenge abhängiger Teil der Kristalle die obere Korngrenze überschreitet. Bei der Prüfung der Wirkstofffreisetzung wird dem durch Einbeziehung einer als "Mischung" bezeichneten Kristallklasse Rechnung getragen, die aus den Teilchen der ursprünglichen Größe von 500 - 800 μm besteht und diejenigen Kristalle miteinbezieht, die aufgrund der Volumenzunahme beim Überziehen einen Partikeldurchmesser von größer 800 μm aufweisen. Bei den Kristallklassen 500 - 800 und 800 - 1000 μm wurden dagegen die größeren Kristalle nach der Retardierung abgetrennt und nicht mitgeprüft.

Die Unterschiede im Freigabeverhalten der einzelnen Kornklassen nehmen zwar mit steigender Menge an Lacktrockensubstanz zu, sie bewegen sich aber bis zu einer Filmkonzentration von 10% nur zwischen 5 und maximal 20%.

Aus Abb. 41 ist ersichtlich, daß die Kristallgröße erst bei einer Lackauftragsmenge von 13% einen größeren Einfluß auf die Arzneistoffdiffusion ausübt. Ab der 2. Stunde wird der Wirkstoff mit zunehmender Größe der Diffusionskristalle langsamer abgegeben, die Gesamtfreisetzung der größeren Kristalle liegt dadurch um 8% unter dem Wert der Fraktion 500 - 800 μm .

Eine Siebanalyse der "Mischung" ergab, daß noch 65% der Teilchen kleiner als 800 μm sind und nur der Rest von 35% eine Korngröße von über 800 μm aufweist. Die Freisetzungsraten der "Mischung" liegen deshalb näher an den Werten der kleineren Kristalle, von denen sie sich nur um maximal 10% unterscheiden.

Wegen des hohen Lackverbrauchs bei den gut wasserlöslichen Wein- und Citronensäure-Kristallen war ferner die Möglichkeit zu prüfen, ob durch eine Vorretardierung der Säure Filmmaterial eingespart werden könnte. Dazu wurden Weinsäure-Kristalle

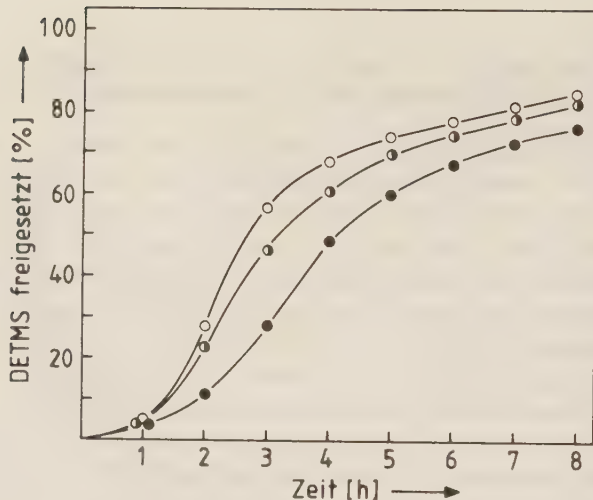


Abb. 41 Einfluß der Kristallgröße auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Weinsäure-Kristallen mit 13% Lacktrockensubstanz des Filmbildners
 -○- 500-800 µm -◐- "Mischung" -●- 800-1000 µm

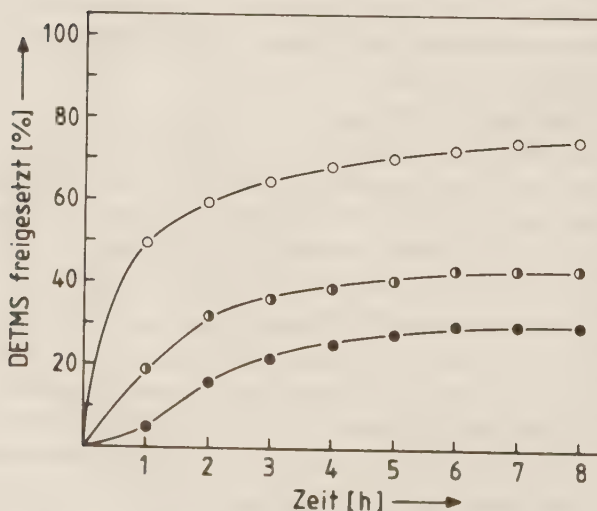


Abb. 42 Einfluß der Menge an Lacktrockensubstanz zur Vorretardierung auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Weinsäure-Kristallen
 Lacktrockensubstanz zur Nachretardierung: jeweils 4%
 -○- 3% -◐- 6% -●- 9%

vor der Imprägnierung mit geringen Mengen Retardlack überzogen, um die Diffusionsgeschwindigkeit der Säure herabzusetzen. Anschließend erfolgte die Beladung mit Wirkstoff und das Aufsprühen der zweiten Diffusionsbarriere.

Abb. 42 zeigt die Freisetzungsergebnisse von Weinsäure-Kristallen, die mit 3, 6 und 9% Lackrockensubstanz vorretardiert wurden und jeweils 4% Filmmaterial gleichsam zur Nachretardierung enthalten. Obwohl der für den Wirkstoff zu passierende Diffusionsfilm bei allen Rezepturen gleich dick ist, sind die Freigabeprofile deutlich voneinander verschieden. Je stärker die Kristalle vorretardiert sind, um so geringer ist die Initialfreisetzung des Arzneistoffes. In den folgenden Stunden geht die DETMS-Abgabe immer mehr zurück, so daß nach 8 Stunden nur 30, 43 und 74% Wirkstoff verfügbar sind.

2.4 Vergleichende Herstellung einer DETMS-Depotarzneiform mit Zuckerglobuli als Arzneiträger

Da die meisten Retard-Handelspräparate von DETMS auf der Basis von Zuckerglobuli hergestellt werden, sollten diese ebenfalls - nicht zuletzt wegen des Vergleichs mit den Säurekristallen - als Arzneiträger benutzt werden. Nach dem oben beschriebenen Verfahren wurden Zuckerglobuli der Größe 600 - 700 µm imprägniert und retardiert. Bei Verwendung der herkömmlichen Filmrezeptur erhält man allerdings eine stark verringerte Wirkstoffabgabe. So ist die Arzneistoffdiffusion bei Globuli, die nur 2% Lackrockensubstanz enthalten, mit einem Gesamtwert von 22% beträchtlich eingeschränkt. Eine weitere Reduktion der Filmdicke schien nicht sinnvoll, weil dann geringe Unterschiede der Lackauftragsmengen zu größeren Freisetzungsschwankungen führen und die Gefahr von Filmbeschädigungen zunimmt. Stattdessen wurde der Überzugsformulierung das bereits bei der Verarbeitung der Sprüheinbettungen erprobte Polyethylenglykol als Porenbildner zugesetzt.

Die Abb. 43 veranschaulicht die Auswirkung verschiedener PEG 6000-Konzentrationen auf die Freigabe von DETMS aus retardierten Zuckerglobuli.

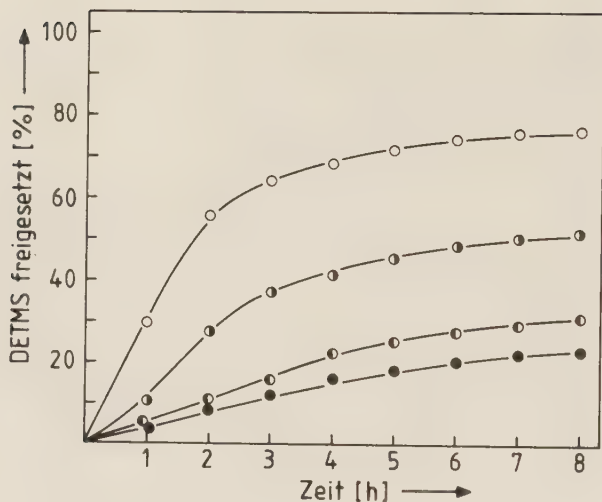


Abb. 43 Einfluß der Konzentration des Porenbildners (PEG 6000) auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Zuckerglobuli; Lacktrockensubstanz des Filmbildners: je 2%

—●— 0% —○— 2% —○— 10% —○— 40%

Im Vergleich zur Rezeptur ohne Porenbildner wirkt sich ein Zusatz von 2% PEG nur in einer etwa 8%-igen Erhöhung des freigesetzten DETMS-Anteils aus. Eine Konzentration von 10% Hydrophilisierungsmittel führt zwar zu einer Verdoppelung der Diffusionsrate, eine Initialdosis von 27% nach 2 Stunden ist aber immer noch relativ gering. Erst 40% PEG 6000 ergeben eine genügend hohe Anfangsfreisetzung von 30% nach 1 und 56% nach 2 Stunden. Mit Erreichen neutraler pH-Werte im Half-Change-Test setzt allerdings bei allen Zubereitungen wieder ein Abgaberückgang ein, der eine unvollständige Wirkstofffreisetzung zur Folge hat.

2.5 Diskussion der Ergebnisse

Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, führt die Verwendung von Wein- und Citronensäure als Arzneiträger zu einer pH-unabhängigen Freisetzung von DETMS aus Diffusionsarzneiformen.

Aus den in Tab. 9 angeführten physikalisch-chemischen Eigenschaften der eingesetzten Säuren geht hervor, daß die Dissoziationskonstanten der Bernsteinsäure jeweils um eine Zehnerpotenz niedriger liegen als die der anderen Säuren.

Säure	Dissoziationskonstanten (111) k_1 k_2		Löslichkeit in Wasser (42)
Bernsteinsäure	$6,21 \cdot 10^{-5}$	$2,31 \cdot 10^{-6}$	1 + 20
Weinsäure	$9,20 \cdot 10^{-4}$	$4,31 \cdot 10^{-5}$	1 + 0,7
Citronensäure	$7,58 \cdot 10^{-4}$	$1,74 \cdot 10^{-5}$	1 + 1,7

Tab. 9 Physikalisch-chemische Eigenschaften der als Arzneistoffträger verwendeten Säuren

Die Bernsteinsäure kann deshalb auch bei direkter Anwendung als Arzneiträger den Wirkstoff im neutralen pH-Bereich nicht mehr in Lösung halten. Der vergleichende Freigabeverlauf mit Magensaft als Elutionsmedium macht ferner deutlich, daß bereits bei wesentlich tieferen pH-Werten, in diesem Fall bei pH 2,2, mit einem Diffusionsrückgang infolge herabgesetzter Löslichkeit des Arzneistoffes zu rechnen ist.

Durch die stärkere Acidität der Wein- und Citronensäure halten diese Säuren den pH-Wert innerhalb der Diffusionshüllen über einen längeren Zeitraum unterhalb des Fällungs-pH der freien Base, so daß auch bei hohen Lackauftragsmengen über 80% DETMS abgegeben werden. Wegen ihrer sehr guten Wasserlöslichkeit benötigt man jedoch höhere Filmkonzentrationen zur Erzielung geeigneter Freisetzungsprofile. Ein größerer Anteil des stark lipophilen Magnesiumstearats im Überzug reduziert erwartungsgemäß die erforderliche Lacktrockensubstanz an Filmbildner.

Die Ursache für die geringen Restmengen von 10 - 20% DETMS, die nach 8 Stunden Half-Change-Test noch in der Arzneiform zurückbleiben, liegt ebenfalls in der guten Löslichkeit der Säuren. Durch ihre hohe Diffusionsgeschwindigkeit reicht die Verweildauer innerhalb der Lackhüllen nicht aus, um den erforderlichen Effekt lange genug auszuüben.

Zur Retardierung von Opiumalkaloiden, bei denen bereits die Acidität der Bernsteinsäure zur Löslichkeitverbesserung ausreicht, ist deshalb die schlechter lösliche Bernsteinsäure der Wein- und der Citronensäure vorzuziehen, weil man mit ihr höhere Gesamtabgaberate erreichen kann (17). Aus demselben Grund wurde in einer anderen Arbeit (117) versucht, die Diffusion dieser leicht löslichen Säuren durch Retardierung der Citronensäure über eine Mikroverkapselung zurückzudrängen. Diese Mikrokapseln werden den Tablettenansätzen beigegeben und nach Granulierung mit den übrigen Bestandteilen zu Tabletten verpreßt.

Eine Verringerung der Diffusionsgeschwindigkeit durch Vorretardierung von Weinsäure-Kristallen bewirkt allerdings keine Erhöhung der Gesamtabgaberate. Man beobachtet im Gegenteil wieder den für pH-abhängige Freisetzungssysteme typischen Kurvenknick. Durch die erste Filmbarriere unmittelbar auf der Kristalloberfläche reicht die pro Zeiteinheit zur Verfügung stehende Säuremenge nicht mehr aus, um den pH-Wert der eindringenden Verdauungsflüssigkeit in den stark sauren Bereich zu verschieben. Ohne Vorretardierung bildet sich dagegen sehr schnell eine gesättigte Lösung der Säure im Innern des Diffusionskristalls. Es liegt dadurch über einen längeren Zeitraum eine Säureüberschuß vor, der für eine ungehinderte Filmpassage des gelösten Wirkstoffes während des osmotischen Druckausgleiches sorgt.

Die Bedeutung der Kristallgröße nimmt dabei erst mit steigender Lackkonzentration zu. Große Kristalle setzen infolge ihrer geringeren Oberfläche und der damit verminderten Diffusionsgrenzflächen den Arzneistoff langsamer frei. Bei Kristallmischungen kann dies aber durch einen entsprechenden Anteil von kleinen Kristallen mit hoher Abgabegeschwindigkeit ausgeglichen werden, so daß auch die Verwendung von breiteren Korn-

größenverteilungen, z.B. von 300 - 1000 μm , denkbar ist. Die Verklebungsgefahr kleinerer Partikel sowie mögliche Entmischungsvorgänge beim Um- und Abfüllen müssen hier aber stärker berücksichtigt werden.

Zuckerglobuli benötigen zwar wegen ihrer kugeligen Form und ihrer geringen Wasserlöslichkeit weniger Filmmaterial als Kristalle, sie sind aber für diffusionsgesteuerte DETMS-Arzneiformen nicht als Arzneiträger geeignet. Da sie hauptsächlich aus Rohrzucker, Maisstärke und Talcum bestehen, fehlt ihnen die saure Komponente, die den Wirkstoff in Lösung halten könnte. Wie bei allen anderen Diffusionssystemen ohne Säurezusatz bzw. mit zu geringer Acidität der Bestandteile kommt es durch die Ausfällung der Base im neutralen pH-Milieu zu einer unvollständigen Arzneistofffreisetzung.

VI. Retardierung der DETMS-Freisetzung aus Citronensäure-Kristallen mit magensaftresistenten Überzügen

Obwohl man mit diffusionsgesteuerten Wein- und Citronensäure-Kristallen bereits Gesamtfreisetzungsraten von 80 - 90% DETMS erreichen kann, sollte in weiteren Arbeiten der Versuch unternommen werden, auch die restlichen 10 - 20% Arzneistoff verfügbar zu machen.

Als Möglichkeit hierfür wurde die Anwendung von Filmüberzügen gesehen, die im sauren Milieu unlöslich aber permeabel sind und sich im neutralen pH-Bereich allmählich auflösen.

Magensaftresistente Filmbildner erfüllen diese Voraussetzungen weitgehend, sie sind aber definitionsgemäß bei genügend hohen Lackauftragsmengen für saure Verdauungsflüssigkeiten undurchlässig. Durch entsprechende Abwandlungen der Filmdicke und der Filmzusammensetzung sollte auch im Magensaft eine Wirkstoffdiffusion stattfinden können, damit eine ausreichende Initialdosis des Wirkstoffes zur Verfügung steht.

1. Untersuchungen zur kombinierten Verwendung von Diffusions- und magensaftresistenten Überzügen

Neben den reinen Diffusionsfilmen auf Polymethacrylatbasis (Typ RL und RS) sind auch magensaftresistente Polymethacrylaten (L und S) erhältlich, die sich wegen ihrer großen chemischen Ähnlichkeit unbegrenzt miteinander mischen lassen. Es sollte deshalb zunächst überprüft werden, ob bereits ein Zusatz der magensaftresistenten Materialien zum unlöslichen Typ RS die Gesamtabgaberate erhöht. Dazu wurde eine Mischung von RS zu L im Verhältnis 1:1 verwendet, die zusätzlich 20% Dibutylphthalat und 100% Magnesiumstearat enthielt. Da die magensaftresistenten Polymethacrylatfilme noch stärker zum Kleben neigen als die unlöslichen, mußte bei ihnen generell eine Trennmittelkonzentration von 100% benutzt werden.

Wie aus Abb. 44 hervorgeht, gleichen die Freisetzungskurven von imprägnierten Citronensäure-Kristalle, die mit dieser Polymethacrylatmischung überzogen wurden, denjenigen ohne

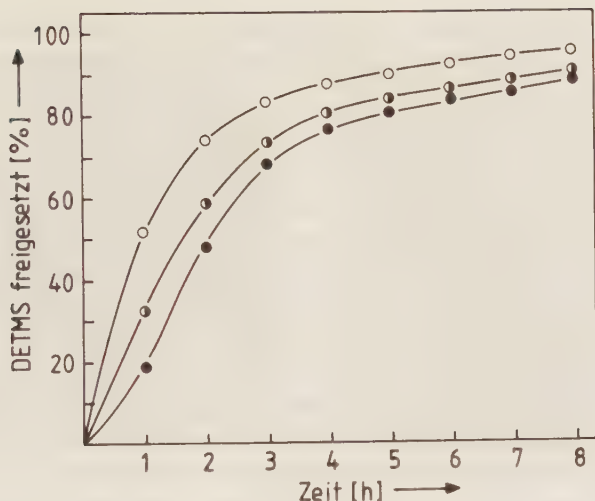


Abb. 44 Einfluß der Menge an Lacktrockensubstanz auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Citronensäure-Kristallen
Filmbildner: Polymethacrylatgemisch
Typ RS/L = 1:1

-O- 6% -◐- 9% -●- 12%

Zusatz des magensaftresistenten Filmbildners (vgl. Abb. 40). Für eine ausreichende Retardierung der Initialfreisetzung sind allerdings bei Verwendung der Filmbildnerkombination höhere Lackauftragsmengen erforderlich.

Mit Konzentrationen von 9 bzw. 12% Lacktrockensubstanz erhält man nach 1 Stunde Wirkstoffabgaben von 33 bzw. 19%, die DETMS-Gesamtfreisetzung dieser Formulierungen liegt bei 90%.

Obwohl sich der dünndarmlösliche Anteil des Filmgemisches ab der 5. Stunde herauszulösen beginnt, behalten die Diffusionshüllen ihre ursprüngliche Form bei und zeigen keinerlei Zerfallserscheinungen.

2. Untersuchungen zur alleinigen Verwendung der magensaft-resistenten Polymethacrylattypen L und S als Filmüberzug

Die magensaftresistenten Polymethacrylattypen L und S besitzen unterschiedliche Löslichkeitseigenschaften im Darmbereich: L-Filme lösen sich oberhalb $\text{pH} = 6$, S-Filme oberhalb $\text{pH} = 7$ zu polymeren Salzen auf. Durch Mischen der Lacktypen kann die Löslichkeit auf Zwischenwerte eingestellt werden.

Nach Herstellerangaben (118) ist für magensaftresistente Überzüge ein Lackauftrag von $3 - 5 \text{ mg/cm}^2$ Kernoberfläche erforderlich. Legt man bei dem verwendeten Kristallkorngrößenspektrum $500 - 800 \mu\text{m}$ eine mittlere Korngröße von $650 \mu\text{m}$ und eine kugelige Form zugrunde, so wären dafür $11,6 - 19,3\%$ Lacktrockensubstanz nötig. Gleichzeitig wird vom Hersteller aber eingeräumt, daß Wirkstoffgranulate oder Kristalle mit stark zerklüfteter und unregelmäßiger Oberfläche entweder gar nicht oder nur unter Einsatz unverhältnismäßig hoher Lackmengen umhüllt werden können.

2.1 Einfluß des Mischungsverhältnisses von Polymethacrylat Typ L zu S

Da bei der alleinigen Verwendung von Polymethacrylat Typ L bereits ab der 3. Stunde im Half-Change-Test (pH -Wert des Prüfmediums: 6,4) mit der Auflösung des Filmmaterials zu rechnen ist, würde es dadurch zu einem vorzeitigen Zerfall der Diffusionskristalle kommen. Um die Auflösungsgeschwindigkeit des Überzuges zu verzögern, wurde deshalb in zwei weiteren Versuchsansätzen der Typ L zur Hälfte bzw. einem Drittel durch den schwererlöslichen Typ S ersetzt.

Ein Filmüberzug mit dem Typ L, der wieder 20% Dibutylphthalat und die obligatorischen 100% Magnesiumstearat enthält, zeigt jedoch auch bei einer Konzentration von 20% Lacktrockensubstanz keinerlei Retardwirkung für imprägnierte Citronensäure-Kristalle.

Die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme dieser Kristalle in Abb. 45 a läßt zahlreiche Risse sowie vereinzelte Absplit-

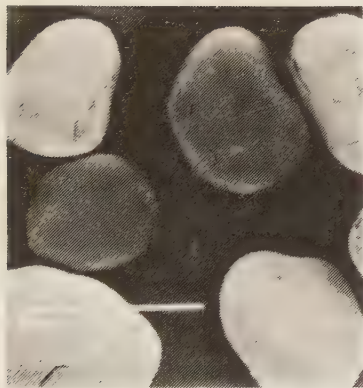


Abb. 45 a

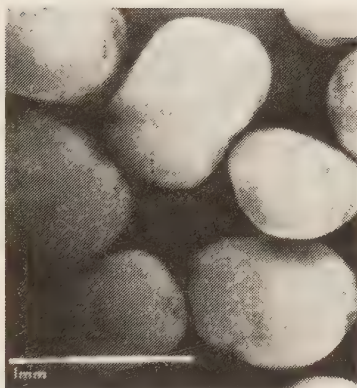


Abb. 45 b

Abb. 45 a und b

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von überzogenen Citronensäure-Kristallen

Filmbildner: 20,0% von Polymethacrylat Typ L mit 100% Trennmittel und 20% (a) bzw. 40% (b) Dibutylphthalat als Weichmacher

terungen des Filmmaterials erkennen, die eine Aufhebung der Barrierefunktion und ein vorzeitiges Herauslösen des Wirkstoffes zur Folge haben.

Die Ursache solcher Filmbeschädigungen liegt häufig in einer ungenügenden Weichmacherwirkung. Im nächsten Schritt wurde deshalb die Konzentration an Dibutylphthalat auf 40% verdoppelt, womit die Reißbildung an den Kristallkanten beseitigt werden konnte (Abb. 45 b).

Für eine ausreichende Verzögerung der Arzneistoffabgabe sind aber dennoch hohe Lackauftragsmengen nötig. Bei einem Anteil von 17,5% Lacktrockensubstanz und einem Zusatz von 40% Dibutylphthalat erhält man die in Abb. 46 dargestellten Freisetzungskurven.

Während sich das Freigabeprofil bei Austausch von einem Drittel des Typs L gegen S im Filmüberzug kaum verändert, liegt die Initialfreisetzung bei einem Verhältnis von 1:1 um etwas

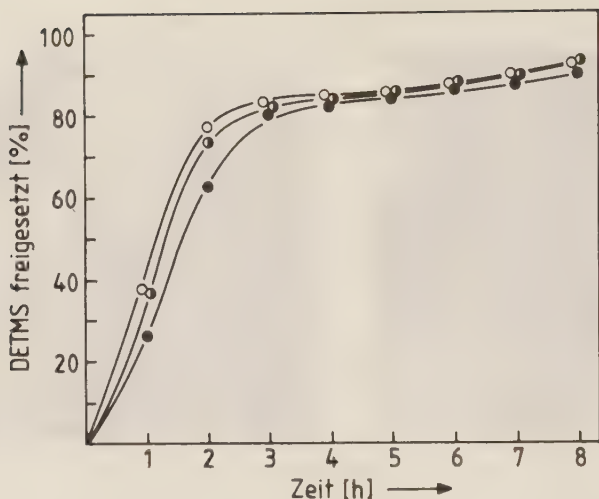


Abb. 46 Einfluß des Mischungsverhältnisses von Polymethacrylat Typ L zu S auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Citronensäure-Kristallen
 17,5% Lacktrockensubstanz des Filmbildners mit 40% Dibutylphthalat und 100% Magnesiumstearat
 -○- L ohne S -◐- L/S = 2:1 -●- L/S = 1:1

mehr als 10% tiefer. Nach 3 Stunden Prüfdauer, in denen sich die Abgaberaten der Zubereitungen weitgehend angenähert haben, geht die Freisetzung stark zurück, um erst mit zunehmender Auflösung des Filmbildners gegen Ende des Half-Changs-Testes wieder leicht anzusteigen.

Aufgrund der hohen Lackmengen, die zur Retardierung notwendig sind, löst sich der Filmüberzug während der 6 Stunden mit neutralem pH-Milieu nicht vollständig auf, so daß ein Restgehalt von 8 - 10% DETMS in den Kristallen zurückbleibt. Ziel der weiteren Untersuchungen war es deshalb, die Filmkonzentration zu verringern ohne gleichzeitig die Initialabgabe zu erhöhen.

2.2 Einfluß von Art und Menge des Weichmachers

Da in den vorangegangenen Arbeiten nur ein Filmmaterial mit erhöhter Weichmacherkonzentration die Arzneistofffreisetzung deutlich verzögerte, galt das weitere Interesse dem Weichmachereinfluß auf die Filmeigenschaften. Dazu wurden neben dem wasserunlöslichen Dibutylphthalat mit Acetyltriethylcitrat und Triacetin zwei Weichmacher mit größerer Hydrophilie in die Untersuchungen miteinbezogen. Die Löslichkeit von Acetyltriethylcitrat in Wasser beträgt 7,2 g/l, während die von Triacetin mit 71 g/l angegeben wird (43). Diese drei Weichmacher wurden in einer Konzentration von 40% dem leichtlöslichen Polymethacrylattyp zugesetzt und zusammen mit dem Trennmittel zu einem Retardüberzug verarbeitet.

In Abb. 47 sind die Freigabepprofile der 3 Chargen mit je 20% Lacktrockensubstanz gegenübergestellt.

Bei Verwendung von Triacetin als Weichmacher hat sich zwar der Filmbildner nach 6 Stunden vollständig aufgelöst, eine Retardwirkung kann aber mit dieser Filmzusammensetzung nicht erzielt werden.

Der Überzug mit dem Weichmacher Acetyltriethylcitrat ist für den Wirkstoff weniger durchlässig, die Initialdosis ist mit 65% aber immer noch sehr hoch. Der restliche Arzneistoff wird gleichmäßig über die verbleibenden 7 Stunden abgegeben, an deren Ende auch die Diffusionshüllen zerfallen sind.

Der Zusatz von Dibutylphthalat reduziert die Anfangsfreisetzung am stärksten. Nach einer Abgaberate von 30% während der 1. und weiteren 40% innerhalb der 2. Stunde kommt die Freisetzung zwischen der 3. und 7. Stunde auf einem Niveau von 80 - 85% fast zum Stillstand. Sie steigt erst am Schluß des Half-Change-Testes mit der vermehrten Ablösung des Lackmaterials nochmals leicht an, erreicht aber nur mehr einen Endwert von 88%.

Während sich mit einem lipophilen Weichmacher eine ausreichende Retardierung, aber kein vollständiger Zerfall der Filmhüllen erzielen läßt, ist es bei Verwendung der hydrophileren Weichmacher genau umgekehrt.

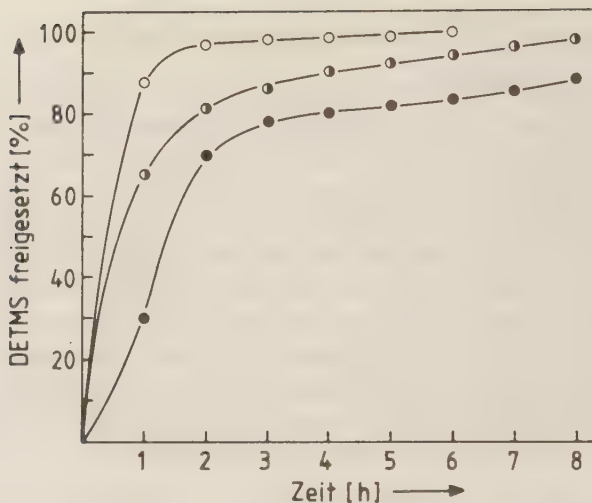


Abb. 47 Einfluß des Weichmachers auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Citronensäure-Kristallen
Filmbildner: 20% Polymethacrylat Typ L
 mit 40% Weichmacher und
 100% Trennmittel

- Triacetin
- ◐- Acetyltriethylcitrat
- Dibutylphthalat

Wie aus den Abb. 48 a und b hervorgeht, ist für die unzureichende Retardwirkung von Filmüberzügen mit Acetyltriethylcitrat und Triacetin nicht allein deren bessere Wasserlöslichkeit verantwortlich. Im mikroskopischen Bild sind an den Kanten der Kristalle noch Risse zu sehen, die bei der triacetinhaltigen Formulierung etwas zahlreicher und ausgeprägter auftreten. Die plastifizierende Wirkung dieser Weichmacher bleibt also bei gleicher Konzentration hinter der von Dibutylphthalat zurück, da bei dessen Zusatz keine Beschädigungen der Filmoberfläche zu beobachten waren (Abb. 45 b).

Zur Verbesserung der Filmstabilität bei Einsatz der hydrophilen Weichmacher wurde deshalb deren Konzentration von 40% stufenweise auf 60, 80 und 100% erhöht.



Abb. 48 a



Abb. 48 b

Abb. 48 a und b

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von überzogenen
Citronensäure-Kristallen
Filmbildner: 20% Polymethacrylat Typ L mit 100% Magnesium-
stearat als Trennmittel und 40% Weichmacher

- a Triacetin als Weichmacher
- b Acetyltriethylcitrat als Weichmacher

Im Falle von Triacetin waren ab einer Konzentration von 80% mikroskopisch keine Defekte mehr erkennbar, eine Verzögerung der Wirkstoffdiffusion war aber weder bei dieser Charge noch bei einem Anteil von 100% Weichmacher damit verbunden.

Im Gegensatz hierzu führen steigende Mengen von Acetyltriethylcitrat im Filmüberzug zu einem deutlichen Rückgang der Initialfreisetzung. Man kommt dadurch mit wesentlich geringeren Lackkonzentrationen aus, die wiederum einen kompletten Zerfall des Filmmaterials begünstigen.

Wie aus Abb. 49 hervorgeht, wird die Arzneistoffpermeation bei einem Anteil von 40% Acetyltriethylcitrat im Überzug nur ungenügend verzögert. Ein Zusatz von 60% Weichmacher verlängert zwar die Retardierungszeit auf 7 Stunden, ihr steht aber noch eine relativ hohe Initialdosis von 62% gegenüber. Die Freigabeprofile der Formulierungen mit höheren Weichmacheranteilen erstrecken sich über 8 Stunden und sind ab der 6. Stunde nahezu identisch. Ein Gehalt von 80% Acetyltriethylcitrat liefert aber am Anfang noch eine höhere Freisetzung, die ab der 3. Stunde zurückgeht und mit einer fast linearen Abgaberate von 4% pro Stunde einen Gesamtwert von 98% erreicht. Wird der Weichmacher im Verhältnis 1:1 zum Filmbildner eingesetzt, erhält man eine gleichmäßige und vollständige Arzneistoffabgabe mit einer starken Verzögerung der Diffusion in der Initialphase. Die 2 - 3% Restgehalt nach 8 Stunden Prüfdauer beruhen auf dem Einschluß von Wirkstoff in Teile der verschleimten Kristallhüllen, die nach dem Zerfall der Teilchen in geringem Ausmaß in den Durchflußzellen zurückbleiben.

Neben der Steuerung der Arzneistoffabgabe über die Weichmacherkonzentrationen kann diese auch wieder über die Filmdicke erfolgen. Als Beispiel hierfür sind in Abb. 50 die Freisetzungsprofile von überzogenen Kristallen eingetragen, die bei einem Anteil von 100% Weichmacher Lackauftragsmengen von 5 - 12,5% aufweisen.

Je nach Konzentration des Lackmaterials lassen sich Initialabgaben zwischen 7 und 49% einstellen, wobei es mit 7,5% Filmbildner gleichzeitig gelingt, eine ausreichende Anfangs-

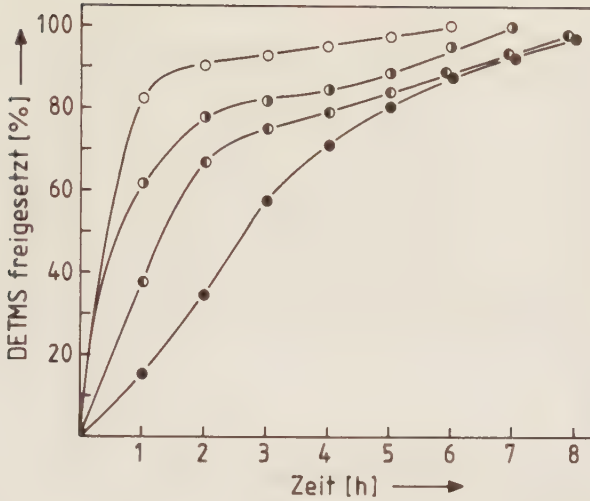


Abb. 49 Einfluß der Konzentration des Weichmachers (Acetyltriethylcitrat) auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Citronensäure-Kristallen
Filmbildner: 10% Polymethacrylat Typ L
-○- 40% -◐- 60% -●- 80% -●- 100%

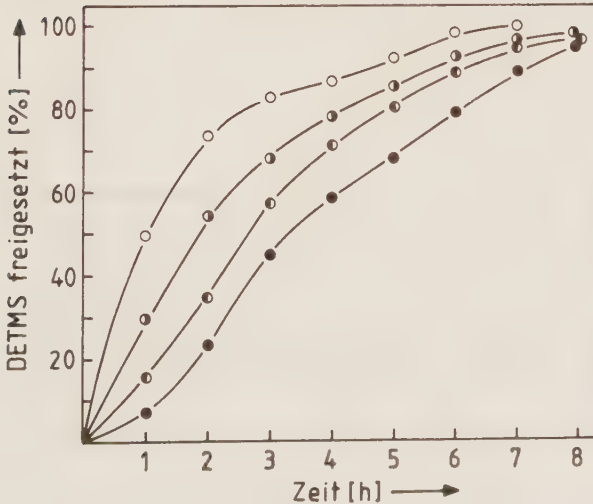


Abb. 50 Einfluß der Menge an Lactrockensubstanz auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Citronensäure-Kristallen
Filmbildner: Polymethacrylat Typ L mit 100% Acetyltriethylcitrat als Weichmacher
-○- 5,0% -◐- 7,5% -●- 10,0% -●- 12,5%

freisetzung von 30% mit einer gleichmäßigen Abgabe der Erhaltungsdosis zu vereinen.

Durch Konzentrationserhöhungen der lipophilen Weichmacher Dibutylphthalat und Acetyltributylcitrat in ihren Überzügen lassen sich ebenfalls die notwendigen Lackauftragsmengen auf Werte von 6 - 10% reduzieren. Die Weichmacher behindern aber wegen ihrer Wasserunlöslichkeit einen vollständigen Zerfall des Filmüberzuges, so daß nach Beendigung des Half-Change-Testes Restmengen von 8 - 15% DETMS in den Kristallen zurückbleiben.

2.3 Vergleichende Untersuchungen mit Zuckerglobuli als Arzneiträger

Die Herstellung einer Vergleichscharge mit Zuckerglobuli als Arzneiträger sollte zur Klärung der Frage beitragen, ob die hohen Weichmacher- und Lackauftragsmengen durch das Filmmaterial selbst oder durch die unregelmäßige Form der Citronensäure-Kristalle verursacht werden.

Ausgegangen wurde dabei von der Standardfilmrezeptur mit Polymethacrylat Typ L als Filmbildner und 20% Dibutylphthalat sowie 100% Magnesiumstearat als Hilfsstoffkomponenten. Während bei den Citronensäure-Kristallen mit dieser Filmzusammensetzung kein Retardeffekt zu erzielen war, gaben Globuli mit einer Lackauftragsmenge von nur 5% überhaupt keinen Wirkstoff im Magensaft ab. Hier mußte also im Gegenteil wieder die Porosität des Filmüberzuges erhöht werden, um eine Arzneistoffdiffusion zu ermöglichen. Als Hydrophilisierungsmittel wurde analog zum unlöslichen Polymethacrylattyp RS Polyethylenglykol 6000 in einer Konzentration von 40% eingesetzt.

Wie aus Abb. 51 hervorgeht, zeigen diese Chargen eine zweistufige Freigabecharakteristik mit einem Plateau während der 3. Stunde. Mit der anschließenden raschen Auflösung des Filmbildners geht eine sprunghafte Freisetzung des restlichen Wirkstoffes einher, so daß Zerfall und Arzneistoffabgabe nach 6 Stunden abgeschlossen sind.

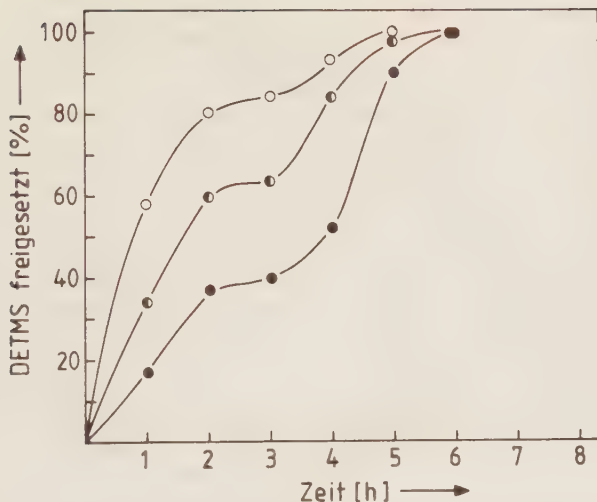


Abb. 51 Einfluß der Menge an Lacktrockensubstanz auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Zuckerglobuli
 Filmbildner: Polymethacrylat Typ L mit 20% Dibutylphthalat, 40% PEG 6000 und 100% Magnesiumstearat als Hilfsstoffkomponenten

-○- 4% -◐- 6% -●- 8%

3. Untersuchungen zur Verwendung von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP 55) als Filmüberzug

Neben den Partialestern der Polymethacrylsäure werden in größerem Umfang Ester der Cellulose mit Dicarbonsäuren als magensaftresistente Filmbildner verwendet. Die wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse sind Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP). Da sich HPMCP-Filme durch hohe Stabilität und günstige Elastizität auszeichnen sollen (119), wurde deren Eignung zur Herstellung einer Depot-Arzneiform auf Kristallbasis ebenfalls überprüft. Das Filmmaterial wird mit unterschiedlichen Löse-pH-Werten angeboten: Die Lacksubstanz HP 50 weist einen Löse-pH-Wert von 5,0, die Lacksubstanz HP 55 einen von 5,5 auf. Obwohl für

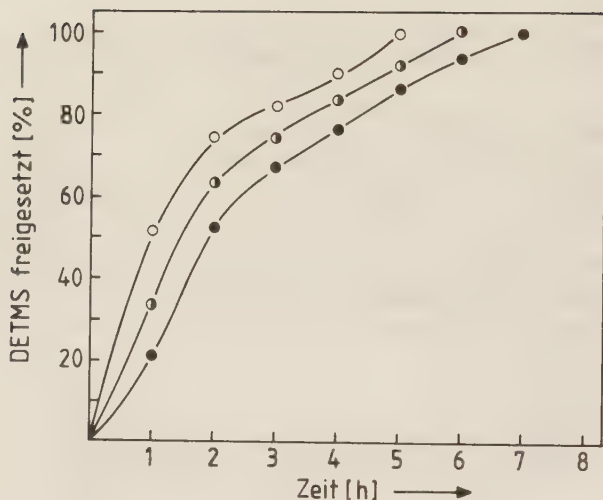


Abb. 52 Einfluß der Menge an Lacktrockensubstanz auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Citronensäure-Kristallen
 Filmbildner: HP 55 mit 20% Acetyltriethylcitrat als Weichmacher und 50% Talcum als Trennmittel
 -○- 6% -◐- 8% -●- 10%

HPMCP auch vorgeschlagen wird, auf Weichmacher zu verzichten (74,119), wurde der Filmrezeptur 20% Acetyltriethylcitrat als Weichmacher zugesetzt. In Untersuchungen im Arbeitskreis von THOMA (29) zeigte sich nämlich, daß ein Anteil von 10-20% die Lagerstabilität des Filmüberzuges verbessert. Wegen der geringeren Verklebungstendenz von HPMCP war eine Menge von 50% Talcum als Trennmittel ausreichend.

Wie aus Abb. 52 ersichtlich ist, reichen Filmauftragsmengen von 8-10% HP 55 für eine genügende Verzögerung der Initialabgabe aus. Ein Überzug mit 6% Lacktrockensubstanz läßt dagegen bereits innerhalb 1 Stunde 52% Wirkstoff durch die Membran passieren, nach 5 Stunden sind die Kristalle zerfallen und damit der gesamte Arzneistoff verfügbar. Mit Zunahme der Filmkonzentration verringert sich die Initialfreisetzung auf 34 und 21%, die Retardierungsdauer verlängert sich entsprechend auf 6 bis 7 Stunden.

4. Diskussion der Ergebnisse

Bei der Retardierung von imprägnierten Citronensäure-Kristallen mit magensaftresistenten Polymethacrylatfilmen müssen die erhöhte Durchlässigkeit und Sprödigkeit des Filmmaterials besonders beachtet werden. Die größere Permeabilität dieser Filmbildner in saurem Milieu macht sich sowohl beim Zumischen von Typ L zu RS als auch beim Überziehen von Zuckerglobuli mit Typ L bemerkbar, da beide Male höhere Filmkonzentrationen benötigt werden als bei alleiniger Verwendung von Typ RS. Diese Zunahme der Arzneistoffabgabe kann vor allem den stark polaren Carboxylgruppen zugeschrieben werden, die beim Typ L in einem Verhältnis von 1:1 zu den neutralen Estergruppen vorliegen, während die polaren quartären Ammoniumgruppen vom Typ RS nur in einem molaren Verhältnis von 1:40 vorkommen.

Eine Mischung gleicher Teile RS und L führt noch zu keiner Verbesserung der Gesamtfreisetzung, zumal die Filmhüllen im Verlaufe des Half-Change-Testes nicht zerfallen. Kombinationen von magensaftresistenten und unlöslichen Polymethacrylattypen werden aber dennoch in der Patentliteratur zur Retardierung von DETMS benutzt (120,121). Da sich in diesen Arbeiten der Anteil von Typ L zwischen 60 und 80% bewegt und als Arzneiträger Zuckerglobuli verwendet werden, ist durchaus mit einem Zerfall der Partikel zu rechnen. Wie die eigenen Untersuchungen an Zuckerglobuli zeigen, benötigt man bei ihnen wesentlich geringere Lackauftragsmengen mit Zusätzen an Porenbildnern, so daß sich ein dünn darmlöslicher Film während des Prüfzeitraumes leicht auflösen kann. Der Wirkstoff wird zwar dadurch vollständig freigesetzt, das stufenförmige Freigabeprofil entspricht aber nicht der Forderung nach einer möglichst gleichmäßigen Wirkstoffabgabe. Der sigmoide Kurvenverlauf kommt durch die Ausfällung der Base im neutralen pH-Milieu zustande, währenddessen die Auflösung des Lackmaterials gerade erst beginnt.

Bei Einsatz von Säurekristallen kann dieser Zeitabschnitt mit noch unzureichender Filmablösung durch die verbesserte Löslichkeit des Arzneistoffes im Innern der Teilchen überbrückt werden. Solange der Überzug noch weitgehend unversehrt ist,

diffundiert der Wirkstoff in Form seines löslichen Salzes durch die Membran. Reicht die Säuremenge in den letzten Stunden der Freisetzungsprüfung nicht mehr aus, um den Arzneistoff in Lösung zu halten, gelangt dieser durch den Zerfall der Filmhülle in die Verdauungsflüssigkeit.

Voraussetzung für einen Zerfall ist allerdings eine nicht zu hohe Schichtdicke des Filmüberzuges. Bei einem im Vergleich zur empfohlenen Menge bereits verdoppelten Weichmacheranteil sind jedoch Filmbildnerkonzentrationen bis zu 20% nötig, um die Initialabgabe ausreichend zu verzögern. Rechnet man die übrigen Lackbestandteile noch hinzu, so erhält man einen Wert von 48%, d.h. fast die Hälfte des Kristallgewichtes entfällt auf den Überzug. Während der 6 Stunden, in denen der pH-Wert des Freisetzungsmediums über dem Löse-pH-Wert des Filmbildners liegt, löst sich zwar immer mehr Lackmaterial ab, für einen Zerfall der Filmhüllen ist diese Zeitspanne aber zu kurz. Durch die der Auflösung vorangehende Quellung und Verschleimung der Filmoberfläche wird vielmehr die Diffusion des Wirkstoffes behindert, so daß in dieser Phase nur mehr wenig Arzneistoff abgegeben wird. In dem Zusammenhang wirkt sich auch die Citronensäure selber negativ auf den Ablösevorgang aus, da sie den pH-Wert in der Umgebung des Überzuges in den sauren Bereich verschiebt und damit der Löse-pH-Wert des Filmbildners wieder unterschritten wird.

Eine Reduktion der Lackauftragsmengen ist durch Erhöhung der Weichmacherkonzentration möglich. Dabei kommt der Hydrophilie des Weichmachers eine entscheidende Bedeutung zu. Bei guter Wasserlöslichkeit wird dieser schnell aus dem Überzug herausgelöst, durch die zurückbleibenden Poren diffundiert der Wirkstoff ebenso rasch durch die Membran. Lipophile Weichmacher verzögern dagegen aufgrund der schlechteren Benetzbarkeit des Filmes deren Auflösungsgeschwindigkeit. Durch die begrenzte Wasserlöslichkeit von Acetyltriethylcitrat ist mit diesem Weichmacher sowohl eine ausreichende Retardierung wie auch ein vollständiger Zerfall des Filmes zu erreichen. Wegen der Sprödigkeit des Filmbildners und der unregelmäßigen Kristalloberfläche ist hierfür aber eine Konzentration von mindestens 60% erforderlich.

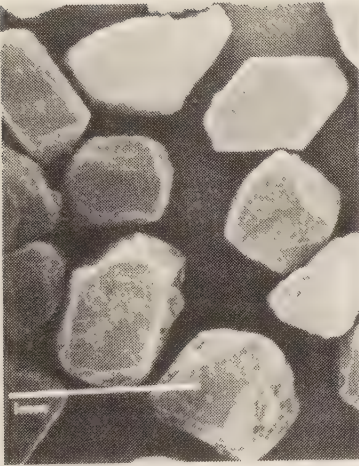


Abb. 53 a



Abb. 53 b

Abb. 53 a und b

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Citronensäure-Kristallen

a unbehandelt

b ausgerundet

Da man beim Überziehen der kugelförmigen Zuckerglobuli mit geringen Weichmacher- und Lackmengen auskommt, wurde versucht, die Oberfläche der Citronensäure-Kristalle durch Besprühen mit 25%-igem Ethanol soweit zu glätten, daß sich der Bedarf an Weichmacher erniedrigt.

Wie die mikroskopischen Aufnahmen in Abb. 53 zeigen, können dadurch auch die Ecken und Kanten im Kristall abgerundet werden, zum Überziehen waren aber wieder dieselben hohen Weichmacheranteile erforderlich wie ohne Ausrundung.

Obwohl die Lagerstabilität von magensaftresistenten Filmen mit hohen Weichmachermengen günstiger zu beurteilen ist (29), können sich Weichmacher selber zersetzen oder verflüchtigen. Im Gegensatz zu Celluloseacetatphthalat-Filmen bleibt zwar ein 30%-iger Weichmacheranteil in Polymethacrylat-Filmen während 1-jähriger Lagerdauer weitgehend erhalten (29), bei sehr

hohen Weichmacherkonzentrationen muß aber mit größeren Gehaltsabnahmen gerechnet werden. Als Folge davon kann sich die Diffusionsrate des Wirkstoffes und das Auflösungsverhalten des Überzuges verändern, so daß der Freisetzungssstabilität solcher Depotsysteme erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden muß.

Weniger Probleme mit unzureichender Weichmacherefunktion bereitet die Verwendung von HPMCP-Filmen. Aufgrund ihrer größeren Elastizität genügt ein Anteil von 20% Weichmacher in der Filmrezeptur zur Ausbildung eines homogenen Filmüberzuges. Wegen der geringeren Löse-pH-Werte der HP-Lacke läßt sich mit ihnen bei einer Retardierungsdauer von 6 - 7 Stunden eine entsprechend schnellere Wirkstofffreisetzung erzielen.

5. Stabilitätsprobleme bei DETMS-Retardzubereitungen

Der Herstellung dieser DETMS-Depotarzneiformen liegen Arbeitsprozesse zugrunde, die eine Gehaltsabnahme des Wirkstoffes verursachen können. Im besonderen kann sich hierbei das Imprägnieren der Kristalle mit Arzneistofflösung und die Retardierung mit der Lacksuspension nachteilig auswirken, da der Wirkstoff in beiden Fällen mit großen Mengen Luft und Feuchtigkeit in Berührung kommt. Neben hydrolysebedingten Abbauprodukten, die allerdings selten entstehen, treten eine Isomerisierung im Peptid-Anteil und vor allem Oxidationsreaktionen am Indolring häufiger auf (88,89). In den weiteren Untersuchungen sollte deshalb überprüft werden, inwieweit die Herstellungsbedingungen zu einer Qualitätsminderung des Arzneistoffes führen.

5.1 Stabilitätsuntersuchungen an imprägnierten Kristallen und Globuli

Ausgangspunkt für diese Untersuchungen waren Beobachtungen, nach denen sich wirkstoffhaltige Säurekristalle ohne Filmüberzug im Laufe der Lagerung allmählich bräunlich verfärbten. Es wurden deshalb frisch imprägnierte Citronensäure-Kristalle in verschlossenen Braungläsern bei Raumtemperatur eingelagert und in bestimmten Zeitabständen der Arzneistoffgehalt mit einer stabilitätsspezifischen HPLC-Methode ermittelt. Zusätzlich wurde eine Vergleichscharge mit Zuckerglobuli als Arzneiträger in die Prüfungen miteinbezogen.

Wie aus Abb. 54 hervorgeht, liegt der Wirkstoffgehalt unmittelbar nach der Imprägnierung aufgrund von Sprühverlusten bei jeweils 96%. Nach 6 Wochen Lagerzeit findet man bei den Citronensäure-Kristallen nur mehr 86% DETMS, nach 1 Jahr kommen

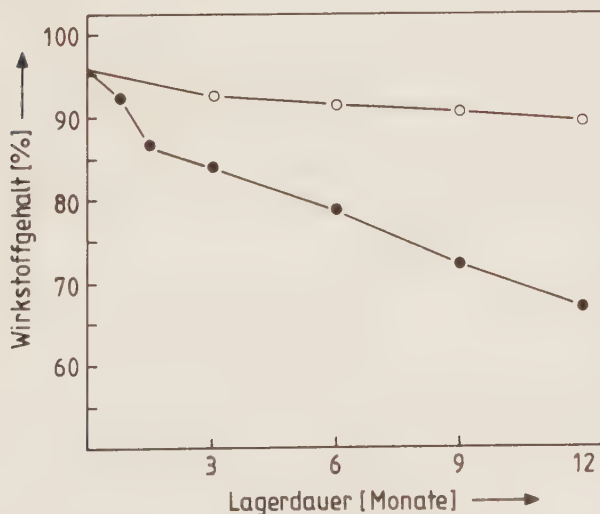


Abb. 54 Einfluß der Lagerdauer auf den Abbau von DETMS in imprägnierten Citronensäure-Kristallen und Zuckerglobuli bei Raumtemperatur

- Zuckerglobuli als Arzneiträger
- Citronensäure-Kristalle als Arzneiträger

weitere 20% inaktivierte Substanz hinzu, so daß insgesamt ein Wirkstoffverlust von 29% zu verzeichnen ist.

Wesentlich stabiler erweist sich der Arzneistoff auf der Oberfläche von Zuckerglobuli. Nach einer Abbaurate von 3% während der ersten 3 Monate und nochmals 3% in den folgenden 9 Monaten erreicht der Wirkstoffgehalt genau die 90%-Marke. Damit sind auf den Zuckerglobuli innerhalb des Untersuchungszeitraums 23% weniger Arzneistoff verloren gegangen als auf den Citronensäure-Kristallen.

Da im HPLC-Chromatogramm eine Zuordnung von Zersetzungsprodukten nicht möglich war, mit der Van Urk-Reaktion aber nur Wirkstoffminderungen durch Oxidationsprodukte erfaßt werden, sollte aus dem Vergleich von HPLC- und Van Urk-Werten eine Einordnung der Abbaureaktionen vorgenommen werden.

In Tab. 10 sind deshalb die Werte für die Gehaltsabnahmen nach den beiden Verfahren gegenübergestellt.

Danach erhält man mit der Bestimmungsmethode nach Van Urk durchwegs etwas niedrigere Zersetzungsraten, die Differenz zu den HPLC-Resultaten nimmt mit höheren Abbauraten zu.

Setzt man die Zahlenwerte der Van Urk- zu denen der HPLC-Analysen in Verhältnis, so kann man daraus den prozentualen Anteil der Oxidationsreaktion am Zersetzungs Vorgang berechnen. Die Oxidation ist infolgedessen mit etwa 70% an der Inaktivierung von DETMS beteiligt, ihr Anteil nimmt mit steigendem Abbau der Substanz sogar noch zu.

Analysen- methode	Wirkstoffverlust (%)					
	Lagerzeit (Monate)					
	0,75	1,5	3	6	9	12
A: HPLC	3,4	9,3	11,9	16,9	23,7	28,8
B: Van Urk	2,4	6,5	8,5	12,4	18,2	23,0
A - B	1,0	2,8	3,4	4,5	5,5	5,8
$\frac{B}{A} \cdot 100$ (%)	70,6	69,9	71,4	73,4	76,8	79,9

Tab. 10 Vergleich der Analysenmethoden bei der Bestimmung von DETMS in imprägnierten Citronensäure-Kristallen

5.2 Stabilität von DETMS während der Herstellung und Lagerung der Depot-Arzneiformen

Da der Wirkstoffgehalt auf den imprägnierten Säurekristallen im Verlauf eines Jahres um 29% abnimmt, war nun die Frage von Interesse, ob der Retardfilm den Arzneistoff in ausreichendem Maße vor einer Zersetzung schützen kann.

Hierzu wurde an 8 Chargen, deren Filmzusammensetzung aus Tab. 11 ersichtlich ist, unmittelbar nach der Herstellung und nach einer Lagerzeit von 6 Monaten der unveränderte Wirkstoffanteil bestimmt.

Wie der Abb. 55 zu entnehmen ist, führt bereits das Herstellungsverfahren zu Wirkstoffminderungen. Besonders deutlich tritt dies bei den Chargen P 1 bis P 3 auf, die den Sollwert um 8 - 10% unterschreiten. Die Rezepturen P 4 bis P 7 mit geringeren Lackauftragsmengen erreichen etwa 95% des Ausgangswertes, die Charge H 1 mit HP 55 als Filmbildner sogar 96,5%.

Unabhängig von diesen verfahrensbedingten Arzneistoffverlusten bleibt der Arzneistoff bei Lagerung stabil. Nach 6-monatiger Aufbewahrung in Braungläsern liegen die gefundenen Werte alle innerhalb der Fehlerbreite der Analysenmethode.

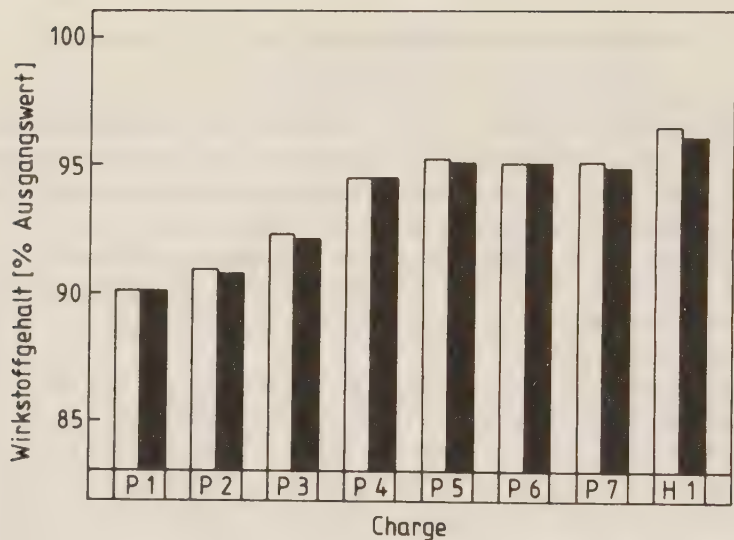


Abb. 55 Einfluß der Filmzusammensetzung auf den Abbau von DETMS in magensaftresistent überzogenen Citronensäure-Kristallen

nach der Herstellung
 nach 6 Monaten Lagerung bei Raumtemperatur

Chargen-nummer	Grundrezeptur
	Polymethacrylat Typ L 4,0% Magnesiumstearat 4,0% Dibutylphthalat 1,6% Isopropanol 45,2% Aceton 45,2% Lacktrockensubstanz (LTS): 10,0%
	Rezepturabwandlungen
P 1	Grundrezeptur, LTS: 17,5%
P 2	Lackschubstanz Typ L/S = 2:1, LTS: 17,5%
P 3	Lackschubstanz Typ L/S = 1:1, LTS: 17,5%
P 4	Weichmacher: 1,6% Acetyltriethylcitrat
P 5	Weichmacher: 2,4% Acetyltriethylcitrat
P 6	Weichmacher: 3,2% Acetyltriethylcitrat
P 7	Weichmacher: 4,0% Acetyltriethylcitrat
H 1	Lackschubstanz: HP 55 Weichmacher: 0,8% Acetyltriethylcitrat Talcum 2,0% statt Magnesiumstearat

Tab. 11 Filmzusammensetzung der untersuchten Retardformulierungen zur Überprüfung der Stabilität von DETMS

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Wie die vorliegenden Befunde zeigen, kann die Verwendung von Citronensäure-Kristallen als Arzneiträger zu Instabilitäten des Wirkstoffes führen. Nach dem Imprägnieren der Kristalle beträgt zwar die Wiederfindungsrate nur 96%, dieser Wert ist aber annähernd gleich groß wie beim Aufsprühen des stabilen Vincamins in vorangegangenen Arbeiten, so daß man hier überwiegend von verfahrens- und weniger von stabilitätsbedingten Verlusten sprechen kann.

Aufgrund der homogenen Verteilung des Arzneistoffes auf einer Vielzahl von Untereinheiten besitzt dieser eine große Kontaktfläche zur Umgebung und ist dadurch atmosphärischen Einflüssen stärker ausgesetzt als z.B. in Tabletten. Da er bei gleichen Lagerbedingungen auf den inerten Zuckerglobuli nach 1 Jahr nur eine Abbaurate von 6% aufweist, muß die Ursache der erhöhten Gehaltsabnahme auf Citronensäure-Kristallen im physikalisch-chemischen Verhalten des Arzneiträgers liegen. Hervorzuheben ist hier vor allem die starke Hygroskopizität der Säure, die eine Sorption von Wasser an der Kristalloberfläche zur Folge hat. Im Vergleich zu festen Aggregatzuständen begünstigt aber wäßriges Milieu im allgemeinen die Zersetzung von gelösten Wirkstoffen, so daß der an der Grenzschicht sich bildende Flüssigkeitsfilm aus Arzneistoff und Citronensäure für den beschleunigten Abbau verantwortlich gemacht werden kann.

Wie aus dem Vergleich der Van Urk- und der HPLC-Werte hervorgeht, besitzt die Oxidationsreaktion den größten Anteil an der Inaktivierung von DETMS. Dies steht in Übereinstimmung zu anderen Autoren (122), die in Abhängigkeit von der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels einen Anteil von 45 - 90% am Gesamtabbau fanden. Eine oxidative Zersetzung kann aber auch durch Licht ausgelöst werden (123), weshalb bei der Bearbeitung des Wirkstoffes die direkte Einwirkung von künstlichem oder natürlichem Licht vermieden werden sollte.

Durch die anschließende Retardierung der Kristalle mit dem Filmmaterial kommt es zu einem weiteren Abbau der Wirksubstanz. Die Zersetzung läßt sich jedoch durch geringe Lackauf-

tragsmengen verbunden mit kürzeren Sprüh- und Trocknungszeiten auf etwa 5% begrenzen. Nach Abschluß der Herstellung übernimmt aber der Filmüberzug eine Art Schutzfunktion für den Arzneistoff, die mit unveränderten DETMS-Konzentrationen nach 6 Monaten Lagerung nachgewiesen werden kann.

Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang ein Feuchtigkeitsschutz während der Aufbewahrung, weil die verwendeten magensaftresistenten Filmbildner aufgrund ihrer hydrophilen Carboxylgruppen wasserdampfdurchlässig sind (124,125). Wegen der Hygroskopizität der Citronensäure kann es zu einem verstärkten Eindringen von Luftfeuchtigkeit in das Kristallinnere kommen, so daß sich der Abbau des Arzneistoffes fortsetzen würde. Unter diesem Aspekt wären den organisch gelösten Polymethacrylat-Filmen deren wäßrige Dispersionen vorzuziehen, da sich freitragende Überzüge aus wäßriger Dispersion um fast 30% weniger wasserdampfdurchlässig erwiesen als die entsprechenden Proben aus organischer Lösung (126). Mit dieser Latexdispersion konnte zwar mit Lackauftragsmengen von 8 - 12% eine Verzögerung der DETMS-Freigabe erzielt werden, das Fertigprodukt war aber bei Lagerung nicht stabil.

Aus Abb. 56 ist ersichtlich, daß der Gehalt nach einem Eingangswert von 90% innerhalb von 12 Monaten auf 32% zurückgeht. Diese Zersetzung ist möglicherweise auf das verwendete Dispersionsmittel zurückzuführen. Durch die wasseranziehende Wirkung der Säure dampft das Wasser nach der Filmbildung nicht vollständig ab und wird dadurch von den weiteren Filmschichten eingeschlossen. Der Restwassergehalt könnte dann wiederum die Inaktivierung des Wirkstoffes einleiten.

Noch stärkere Wertminderungen sind bei Rezepturen mit Ethylcellulose als Filmbildner und einer HP-Formulierung mit hydriertem Ricinusöl (Cutina® HR) als Trennmittel zu beobachten. Im Vergleich zu den stabilen Arzneiformen mußten hier allerdings Lösungsmittel für das Filmmaterial benutzt werden, in denen der Arzneistoff ebenfalls gut löslich ist. Beim Aufsprühen der Lacklösung wird dadurch der gelöste Wirkstoff vom abdunstenden Lösungsmittel zur Filmoberfläche hin mittransportiert. Die Wirksubstanz reichert sich somit im Überzug an und wird nur mehr unzureichend vor Umwelteinflüssen geschützt.

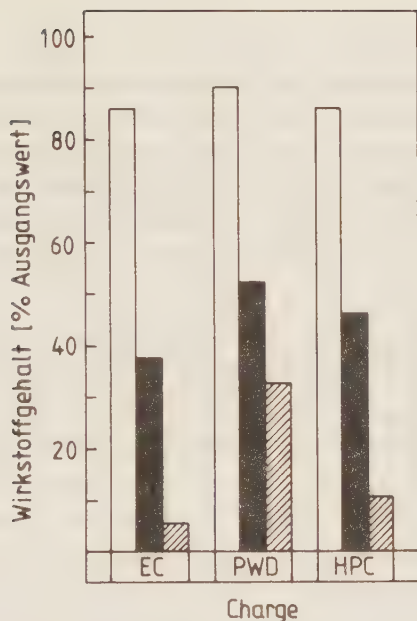


Abb. 56 Einfluß der Filmzusammensetzung auf den Abbau von DETMS in überzogenen Citronensäure-Kristallen in Abhängigkeit von der Lagerdauer:
 Lagerdauer: keine 6 Monate 12 Monate

Filmzusammensetzung	Chargenbezeichnung		
	EC	PWD	HPC
Filmbildner	Ethylcellulose Typ N 22	Polymethacrylat L in wäßriger Dispersion	HP 55
Trennmittel	---	Talcum (75%)	Cutina® HR (50%)
Weichmacher (je 10%)	Dibutylphthalat	Triacetin	Triacetin
Lösungs- bzw. Dispersionsmittel	CHCl ₃	Wasser	CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH = 1:1
Lacktrockensubstanz	10%	12%	7,5%

Zersetzungsfördernd kann sich ferner das Fehlen von licht-reflektierenden Pigmenten, ein Restgehalt an Lösungsmittel im Überzug (125) sowie die wesentlich erhöhte Wasserdampfdurchlässigkeit von Ethylcellulose-Filmen (127) auswirken.

Unter Berücksichtigung dieser Stabilitätsuntersuchungen lassen sich für die Herstellung einer DETMS-Depotarzneiform auf der Basis von Citronensäure-Kristallen folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Aufgrund von Wirkstoffverlusten während der Imprägnierung und der Retardierung ist ein Herstellungszuschlag von 10% erforderlich.
2. Zur Begrenzung des herstellungsbedingten DETMS-Abbaus sollten
 - die imprägnierten Kristalle möglichst bald überzogen
 - die Lackauftragsmengen zur Verkürzung der Sprühzeiten niedrig gehalten
 - und für den Filmbildner zur Lösungsmittel verwendet werden, in denen sich der Arzneistoff nicht löst.
3. Die Lagerung der Arzneiform sollte in licht- und feuchtigkeitsgeschützten Behältnissen erfolgen.
6. Vergleichende Untersuchung der pharmazeutisch-technologischen Qualitätseigenschaften von DETMS-Depot-Fertigarzneimitteln

Ziel der Arbeiten war eine vergleichende Qualitätsbeurteilung von DETMS-Depot-Fertigarzneimitteln, die anhand der Kriterien Freisetzungsverlauf, Gesamtfreisetzung, Gleichförmigkeit des Gewichtes und Einzeldosierungsgenauigkeit durchgeführt werden sollte.

Nach der "Roten Liste 1986" befinden sich derzeit 15 feste Darreichungsformen mit DETMS als Einzelsubstanz im Handel, von denen 9 den Wirkstoff in retardierter Form enthalten.

In weiteren 6 Präparaten soll der venentonisierende Effekt des Arzneistoffes durch den Zusatz von Etilefrin ergänzt bzw.

verstärkt werden. Ein Vorteil dieser Kombination liegt in der erhöhten Resorptionsrate und der dadurch verbesserten Bioverfügbarkeit von Etilefrin (128).

Die Dosierung von DETMS in schnell freisetzenden Präparaten bewegt sich zwischen 1,0 und 2,5 mg, die Einzeldosis der retardierten Zubereitungen beträgt 2,5 bzw. 5,0 mg. Von den 9 Depotformulierungen weisen 3 einen Wirkstoffgehalt von 2,5 und 2 einen von 5,0 mg auf, während die restlichen 4 in beiden Wirkungsstärken erhältlich sind. In diesem Fall wurde nur das Fertigarzneimittel mit der höheren Dosierung den Prüfungen unterzogen.

Als Retardierungsprinzipien für DETMS-Handelspräparate werden die Einbettung in Celluloseester- und lipophile Depot-Komponenten sowie die Verarbeitung zu Diffusionspellets angegeben (55).

6.1 Untersuchung der Pharmazeutischen Verfügbarkeit

Wie aus Abb. 57 hervorgeht, zeigen die geprüften DETMS-Fertigarzneimittel deutliche Unterschiede im Freisetzungsverhalten. Die Initialabgaben liegen in der Regel zwischen 30 und 40%, lediglich die Präparate B und C weichen mit Werten von 48 bzw. 23% stärker davon ab. Aufgrund einer hohen Freisetzungsrates während der 2. Stunde findet man in den Eluatens von Präparat A nach 3 Stunden die höchsten DETMS-Mengen. Damit hat jedoch die Abgabe bereits ihren Endwert erreicht, zumal in den folgenden Stunden der Wirkstoffgehalt nicht weiter zunimmt.

Ein ähnliches Verhalten, nur auf einem niedrigeren Freigabebereich, ist bei den Präparaten C, D und E zu beobachten. Mit Erreichen neutraler pH-Werte im Half-Change-Test wird praktisch kein Arzneistoff mehr freigesetzt, so daß insgesamt nur 50 bis 60% DETMS in den gesammelten Fraktionen nachzuweisen sind.

Aus Präparat H wird von der 2. bis zur 5. Stunde ebenfalls kaum Wirkstoff verfügbar, bedingt durch einen leichten Abgabeanstieg gegen Ende der Prüfung erreicht es noch einen Gesamtwert von 60%.

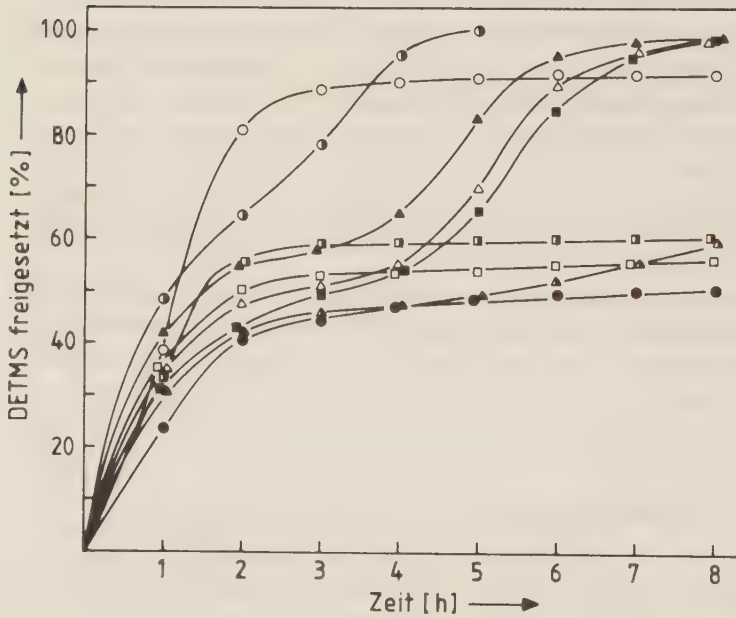


Abb. 57 Freisetzung von DETMS aus Retard-Fertigarzneimitteln bei der Prüfung im Half-Change-Test mit Hilfe von Durchflußzellen

	Präparat	Dosierung (mg)	Arzneiform
-○-	A	2,5	Tablette
-●-	B	2,5	Tablette
-●-	C	2,5 / 5,0	Tablette
-□-	D	5,0	Hartgelatine kapsel
-■-	E	2,5 / 5,0	Hartgelatine kapsel
-■-	F	2,5	Hartgelatine kapsel
-△-	G	5,0	Hartgelatine kapsel
-▲-	H	2,5 / 5,0	Hartgelatine kapsel
-▲-	I	2,5 / 5,0	Hartgelatine kapsel

Die restlichen 4 Fertigarzneimittel weisen demgegenüber eine vollständige DETMS-Freisetzung auf, die mit einem Zerfall der Arzneiform verbunden ist. Am schnellsten vollzieht sich der Zerfall bei Präparat B, so daß bereits nach 5 Stunden die Wirkstoffabgabe beendet ist. Während bei dieser Retardtablette der Arzneistoff noch weitgehend gleichmäßig von den Verdauungsflüssigkeiten abtransportiert wird, ist für die 3 Pelletpräparate F, G und I ein stufenförmiger Freisetzungsverlauf charakteristisch. Nach einer Diffusionsrate von 40 bis 50% während der ersten 2 Stunden geht die Wirkstoffabgabe bis zur 4. Stunde zurück um im Anschluß daran wieder stark anzusteigen. Wegen der später einsetzenden Auflösung der Pellets ist hier die Arzneistofffreisetzung erst nach 8 Stunden abgeschlossen.

6.2 Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gewichtes

Die Tablettenpräparate A - C gehören zwar nach der Einteilung der Ph. Eur. zu den Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreigabe, da aber die Verzögerung der Wirkstoffabgabe auf der Einbettung von DETMS in Retard-Hilfsstoffe beruht, werden sie bei der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gewichtes den nichtüberzogenen Tabletten gleichgestellt.

Danach ist für die Präparate A und B mit einem Tablettengewicht zwischen 80 und 250 mg eine Abweichung von $\pm 7,5\%$, für Präparat C mit einem Gewicht über 250 mg eine Abweichung von $\pm 5\%$ vom Mittelwert zulässig. Die Kapselpräparate E und F mit einem Gewicht unter 300 mg dürfen nach Ph. Eur. um maximal $\pm 10\%$, die Präparate D, G, H und I mit einem Gewicht über 300 mg um maximal $\pm 7,5\%$ vom Durchschnittsgewicht abweichen.

Wie die Ergebnisse aus Abb. 58 zeigen, liegen die gefundenen Werte mit einer Ausnahme (Präparat B) mit Abstand innerhalb der geforderten Toleranzbreite. Da das Einzelgewicht von höchstens 2 der 20 Einheiten um das Doppelte des angegebenen Prozentbetrages abweichen darf, erfüllt auch Präparat B noch die

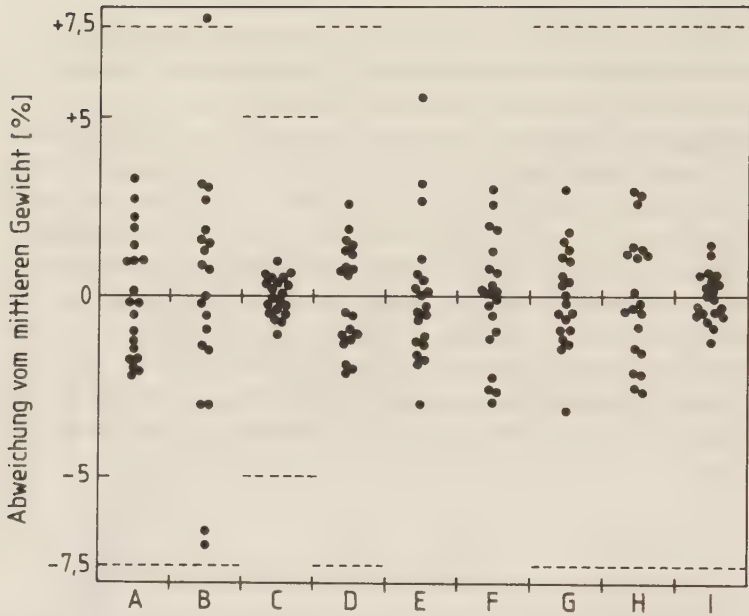


Abb. 58 Gleichförmigkeit des Gewichtes bei 9 Fertigarzneimitteln mit verzögerter DETMS-Freisetzung

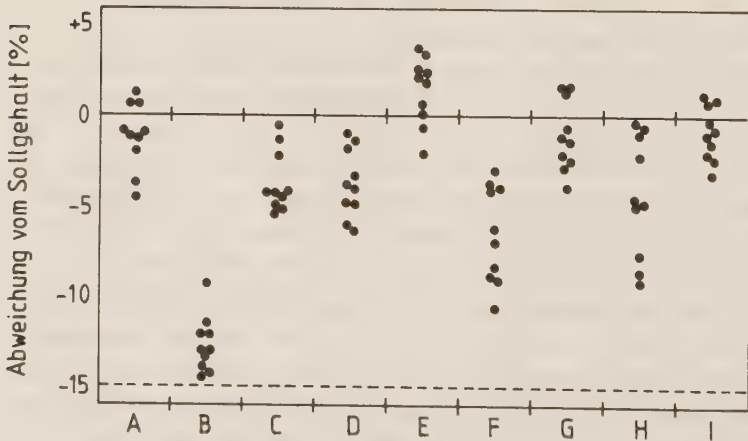


Abb. 59 Einzeldosierungsgenauigkeit von DETMS in 9 Fertigarzneimitteln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung

Anforderungen des Arzneibuches. Eine besonders gute Gewichtseinheitlichkeit weisen die Präparate C und I mit einer rel. Standardabweichung von 0,54 bzw. 0,68% auf.

6.3 Untersuchung der Einzeldosierungsgenauigkeit

Bei der Untersuchung der Einzeldosierungsgenauigkeit wurden wiederum die Bestimmungen der USP XXI zugrundegelegt, nach denen der Wirkstoffgehalt 85 bis 115% des deklarierten Wertes betragen muß.

Wie aus Abb. 59 hervorgeht, sind zwar die meisten Präparate leicht unterdosiert, mit Ausnahme von Präparat B weisen sie aber eine gute Einzeldosierungsgenauigkeit auf. Der Arzneistoffgehalt von Präparat B liegt mit einem Mittelwert von 87,3% deutlich unter dem Sollwert, aufgrund einer homogenen Wirkstoffverteilung innerhalb der Charge wird aber die 85%-Grenze nicht unterschritten. Diese geringen Gehaltsschwankungen sind umso überraschender, als bei diesem Präparat gleichzeitig die größten Gewichtsschwankungen festgestellt wurden. Insofern lassen sich auch keine signifikanten Beziehungen zwischen dem Tablettengewicht und der Einzeldosierung erkennen, wenngleich die anderen Präparate bei guter Gewichtseinheitlichkeit auch eine gute Dosierungsgenauigkeit aufweisen.

6.4 Diskussion der Ergebnisse

Obwohl bei einzeldosierten Arzneiformen mit niedrigem Wirkstoffgehalt bemerkenswerte Dosierprobleme auftreten können (24,129,130), liegen alle untersuchten Fertigarzneimittel innerhalb der Toleranzgrenzen des Content-Uniformity-Testes. Das Präparat B erweist sich dabei in zweifacher Hinsicht als "Ausreißer", weil es sowohl bei der Prüfung auf Gewichts- wie auf Gehaltseinheitlichkeit gerade noch den Anforderungen der Arzneibücher entspricht. Alle übrigen Präparate erfüllen dagegen deutlich die vorgeschriebenen Qualitätsnormen.

Bei der Prüfung auf Wirkstoffabgabe im modifizierten Half-Change-Test zeigt aber andererseits allein die Retardtablette B eine pH-unabhängige Freisetzung der gesamten Arzneistoffmenge. Dabei sind lediglich die relativ hohe Initialdosis von 48% und die kurze Retardierungsdauer von 5 Stunden kritisch anzumerken.

Die Pelletpräparate F, G und I weisen zwar eine auf 8 Stunden verlängerte DETMS-Abgabe auf, der stufenförmige Kurvenverlauf entspricht jedoch nicht dem Idealbild einer kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung. Nachdem die magensaftresistent überzogenen Zuckerglobuli eigener Herstellung ein ähnliches Freigabeprofil besitzen, darf hier ebenfalls die Verwendung dünn Darm-löslicher Filmmaterialien angenommen werden. Da diese Fertig-arzneimittel keine acidifizierenden Hilfsstoffe enthalten, wird der Wirkstoff nach Überschreiten des Fällungs-pH-Wertes in die wasserunlösliche freie Base übergeführt, die nicht mehr durch den Filmüberzug diffundieren kann. Eine Freigabe des Arzneistoffes kann deshalb nur nach Auflösung des Lackmaterials erfolgen, die aber erst bei höheren pH-Werten, d.h. während der 5. Stunde in größerem Umfang einsetzt. Aus dieser Verzögerung resultiert die geringe Arzneistofffreisetzung zwischen der 2. und der 4. Stunde, die sich im Abgabeprofil als Plateau widerspiegelt.

Die restlichen 5 Fertig-arzneimittel zeigen wieder den typisch pH-abhängigen Freisetzungsknick, der durch das Ausfallen des Wirkstoffes im neutralen pH-Milieu hervorgerufen wird. Diese Formulierungen zerfallen auch nicht gegen Ende der Freisetzungsprüfung, so daß der unlöslich gewordene Arzneistoff eingeschlossen bleibt und nur unvollständig verfügbar wird. Während 4 dieser 5 Präparate deshalb nur auf eine Gesamtfreisetzung von 50 bis 60% kommen, zeigt das Tablettenpräparat A mit einem Wert von 91% die relativ günstigste Abgaberate. Seine kurze Retardierungszeit von 3 Stunden sowie seine hohe Anfangsfreisetzung stellen jedoch kein befriedigendes Freigabeprofil dar.

Ähnlich unvollständige Gesamtfreisetzungen von DETMS werden auch in einer früheren Arbeit (131) beschrieben. Unter Ver-

wendung der Drehkörbchen-Methode mit ansteigendem pH-Gradient waren bei 3 der 4 geprüften Fertigarzneimittel nach 5 Stunden nur zwischen 67 und 81% gelöster Wirkstoff nachzuweisen, während 1 Präparat bereits nach 1 Stunde den gesamten Arzneistoff abgegeben hatte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der Wirkstoff nur dann vollständig aus den untersuchten Präparaten freigesetzt wird, wenn die Arzneiform im Verlauf des Half-Change-Testes zerfällt. Da in die vorliegenden Prüfungen jeweils nur 1 HerstellungschARGE einbezogen werden konnte und in Abhängigkeit vom Verfahren der Freisetzungsuntersuchung eine Schwankungsbreite der Werte zu berücksichtigen ist, läßt sich nur diese Charge vergleichend beurteilen. Ein Urteil darüber hinaus sowie über den gegenwärtigen Stand der pharmazeutischen Qualität einzelner Fertigarzneimittel kann und soll daraus nicht abgeleitet werden.

VII. Untersuchungen zur Freisetzungstabilität von
Diffusions-Arzneiformen

Feste Arzneiformen, wie Tabletten, überzogene Tabletten oder Kapseln zeigen im allgemeinen eine bessere Stabilität als halbfeste oder flüssige Darreichungsformen. Bestimmte Arzneistoffe, z.B. Antibiotica oder Vitamine, können zwar durch hohe Restfeuchten oder Wechselwirkungen mit anderen Stoffen schnell zersetzt werden (132-134), durch Ausschluß stabilitätsmindernder Einflüsse bei der Herstellung solcher Arzneimittel sowie durch Fabrikationszuschläge und Aufbrauchfristen können aber derartige Haltbarkeitsprobleme begrenzt werden (135,136).

Während die chemische Stabilität von Wirkstoffen in Tabletten häufig bearbeitet worden ist, fand die Untersuchung der physikalischen Stabilität weit weniger Beachtung. Aufgrund chemischer Veränderungen von Arznei- und Hilfsstoffen können hierbei Zerfall und Auflösungsgeschwindigkeit beeinflußt werden (137-139).

Im Arbeitskreis von THOMA wurden Untersuchungen zur Freisetzungstabilität bei Tabletten mit Problemарzneistoffen in Abhängigkeit von Lagerzeit und Lagerbedingungen durchgeführt (140). Nach Aufbewahrung der handelsüblichen Präparate bei 20°C über 2 Jahre traten dabei in etwa 20% der Fälle Veränderungen im Freisetungsverhalten auf. Verschlechterungen der pharmazeutischen Verfügbarkeit wiesen insbesondere Dexamethason-Tablettenpräparate mit einer Lagerungszeit von 57 Monaten auf.

Bei Depot-Arzneiformen hat die Stabilität der Freisetzung und die Frage ihrer Beeinflußbarkeit durch Lagerung grundsätzliche Bedeutung für die Verkehrsfähigkeit dieser Produkte. Trotzdem sind lagerungsbedingte Unterschiede im Abgabeverhalten bisher wenig untersucht worden, obwohl gerade die komplex aufgebauten Retardpräparate eine Änderung der Freisetzungsprofile infolge Alterung wahrscheinlich machen. So können Filmüberzüge besonders bei erhöhter Temperatur und Luftfeuchtigkeit einer Veränderung unterliegen (26,27,29,141) oder Alterungsprozesse

bei Lipiden und Polymeren veränderte Freisetzungsgeschwindigkeiten verursachen (5,142). Andererseits müssen diese Möglichkeiten nicht immer eintreffen, wie Untersuchungen an Etilefrin- und Norfenefrin-Depotpräparaten des Handels gezeigt haben (28), bei denen nach 3 Jahren völlige Freisetzungsstabilität nachzuweisen war.

Zur Überprüfung der Lagerstabilität von Diffusions-Retardfilmen sind in der Literatur nur vereinzelte und zudem widersprüchliche Angaben zu finden. So wurde bei gegossenen Polymethacrylatfilmen nach 6 Monaten Lagerzeit bei Verwendung von Typ RL eine gesteigerte, bei Typ RS jedoch eine verminderte Permeationsrate gegenüber Harnstoff beobachtet (27). Bei Kaliumchlorid-Pellets soll eine Lagerung bei Temperaturen von 30 - 50°C lediglich geringen Einfluß auf die Abgabe haben (143), während Untersuchungen an Natriumchlorid-Pellets im eigenen Arbeitskreis eine in Abhängigkeit von der Weichmacher-Konzentration erhöhte Wirkstofffreisetzung ergaben (17).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es deshalb, anhand unterschiedlicher Diffusions-Arzneiformen Prüfungen auf Freisetzungsveränderungen nach bestimmten Lagerzeiten durchzuführen. Bei den verwendeten Arzneiformen handelt es sich um Zubereitungen, die im Arbeitskreis THOMA zur Retardierung von Opium-Alkaloiden hergestellt und bei Raumtemperatur eingelagert worden waren (17).

Die Bestimmung der Freisetzungsprofile erfolgte wieder in Durchflußzellen mit ansteigendem pH-Gradienten über einen Zeitraum von 2 - 3 Jahren.

1. Freisetzungsstabilität von Noscapin-HCl aus Diffusions-Mikrotabletten

Zur Untersuchung der Freisetzungsstabilität wurden Diffusions-Mikrotabletten mit dem Wirkstoff Noscapin-HCl herangezogen, bei denen organische Säuren als Füllstoff benutzt wurden, um eine pH-unabhängige Arzneistoffabgabe zu erreichen. Die Tablettenrezeptur für 1000 Tabletten à 80 mg hatte folgende Zusammensetzung:

Noscapin-HCl	10,00 g
Organische Säure	67,40 g
Gelatinelösung 2%	q.s.
Talcum	2,34 g
Magnesiumstearat	0,26 g
	80,00 g

Die Dosierungseinheit von 5 Tabletten in einer Hartgelatine-kapsel der Größe 0 betrug damit 5 x 10 mg Arzneistoff.

Den geprüften Chargen waren als Säurekomponenten entweder Bernsteinsäure, Weinsäure oder Adipinsäure zugesetzt worden, eine Mannitrezeptur diente zu Vergleichszwecken.

Als Filmbildner wurde ein Polymethacrylatgemisch RS:RL im Verhältnis 8:2 als 7,8%-ige Lösung in Aceton/Isopropanol verwendet. Die Filmdicke des Überzuges, der zusätzlich 10% Di-butylphthalat als Weichmacher, aber kein Trennmittel enthielt, betrug einheitlich 24 µm.

Die jährlich gemessenen Änderungen der Freisetzungsraten gehen aus den Abbn. 60 und 61 hervor. Wegen der teilweisen geringen Unterschiede im Abgabeverhalten wurde auf die Darstellung der Freisetzungskurven verzichtet und stattdessen der nach 1, 4 und 8 Stunden gefundene Wirkstoffgehalt im Eluat kolumnenför-mig aufgetragen.

Danach bleibt auch über einen Zeitraum von 3 Jahren die Abgabe von Noscapin-HCl bei Zusatz der organischen Säuren pH-unab-hängig. Während die Rezeptur mit dem Füllstoff Adipinsäure unmittelbar nach der Herstellung ihren Arzneistoff etwas lang-samer und nur zu 92% freigesetzt hatte, stimmen die Werte nach Lagerung fast mit der bernsteinsäurehaltigen Formulierung überein.

Die Verwendung von Weinsäure führt dagegen zu einer unverän-dert niedrigen Gesamtabgaberate von 80%. Wegen ihrer guten Wasserlöslichkeit diffundiert die Weinsäure schneller durch den Filmüberzug als der Wirkstoff, so daß in den letzten Stun-den des Half-Change-Testes nicht mehr genügend Säure zur Ver-fügung steht, um die ausfallende Noscapin-Base in Lösung zu bringen. Dies läßt sich auch nach Ablauf des Versuches an den

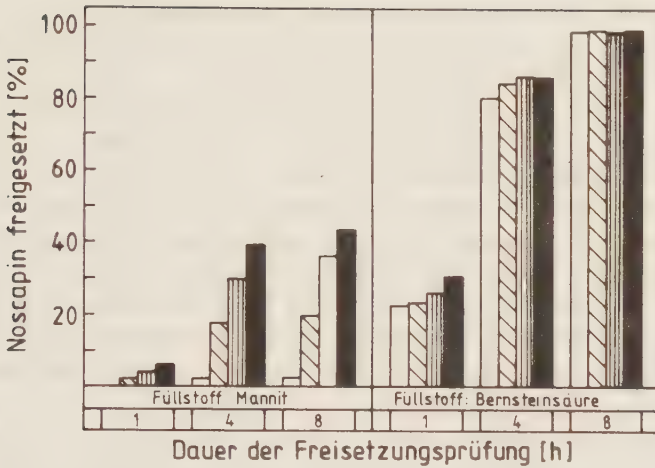


Abb. 60 Veränderung der Noscadin-Freisetzung aus Diffusions-Mikrotabletten in Abhängigkeit vom Füllstoff und der Lagerzeit (Raumtemperatur)

□ Eingangsbestimmung ▨ 1 Jahr Lagerung
 ▤ 2 Jahre Lagerung ■ 3 Jahre Lagerung

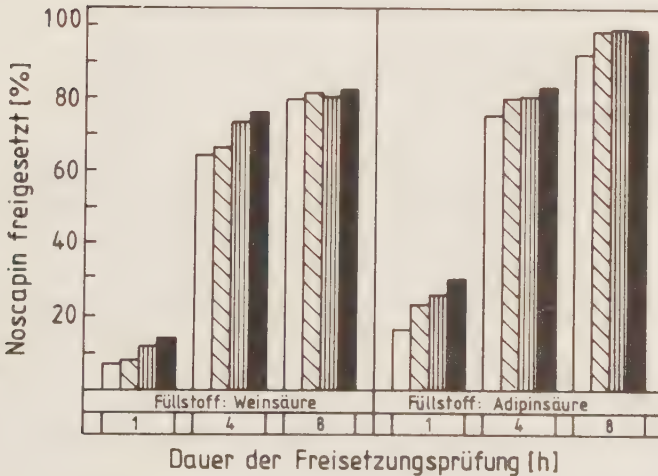


Abb. 61 Veränderung der Noscadin-Freisetzung aus Diffusions-Mikrotabletten in Abhängigkeit vom Füllstoff und der Lagerzeit (Raumtemperatur)

□ Eingangsbestimmung ▨ 1 Jahr Lagerung
 ▤ 2 Jahre Lagerung ■ 3 Jahre Lagerung

fast völlig entleerten und kollabierten Filmhüllen erkennen, während im Falle der Bernstein- und der Adipinsäure noch Restmengen an ungelöster Säure zurückbleiben.

Bei der Vergleichsrezeptur mit Mannit bricht die Arzneistoff-freisetzung mit Überschreiten des Fällungs-pH-Wertes von 6,4 ab, da die unlösliche freie Base den Überzug nicht mehr passieren kann. Nach 4 Stunden Prüfdauer wird deshalb nur mehr wenig Wirkstoff abgegeben, obwohl gerade bei dieser Charge nach 3 Jahren Lagerzeit die Gesamtfreisetzung um über 40% höher liegt. Diese Zunahme vollzieht sich aber hauptsächlich bei niedrigen pH-Werten zwischen der 1. und der 4. Stunde, wo bereits Steigerungen von 15, 28 und 37% nach 1, 2 und 3 Jahren Lagerung zu verzeichnen sind.

Eine erhöhte Wirkstoffabgabe ist in abgeschwächter Form auch bei den übrigen Formulierungen zu beobachten, wobei mit Ausnahme der adipinsäurehaltigen Charge nur die Werte der Initialphase bis zur 4. Stunde betroffen sind. Mit Steigerungsraten von 6 bis maximal 13% sind aber hier die Unterschiede zum Eingangswert weniger ausgeprägt als bei der Vergleichsrezeptur.

2. Freisetzungsstabilität von Opiumalkaloiden aus Diffusionspellets

Als weitere Arzneiform neben den Diffusions-Mikrotabletten wurden Diffusions-Pellets der Prüfung auf Freisetzungsstabilität unterzogen. Dabei wurden mit Papaverin-HCl und Codein-PO₄ zwei schwach basisch reagierende Arzneistoffe aus der Gruppe der Opiumalkaloide in die Untersuchungen aufgenommen, bei denen ein Zusatz von Bernsteinsäure die Freisetzung ebenfalls verbessert hatte (17). Die Pelletisierung der Mischungen erfolgte auf einer Zahnrad-Granulatformmaschine.

Der Herstellungsansatz für 840 g Pelletrohmasse (Formgranulatstränge) hatte folgende Zusammensetzung:

Arzneistoff	100,0 g
Hartparaffin	
ter'Hell® Typ 100	40,0 g
Bernsteinsäure	700,0 g
	840,0 g

In jeweils 1 Charge war wiederum zu Vergleichszwecken Mannit anstelle von Bernsteinsäure enthalten.

Nach der Desagglomeration der Granulatstränge wurde der Filmüberzug, der wegen der größeren Oberfläche der Pellets allein aus dem schwerdurchlässigen Polymethacrylat-Typ RS und einem Anteil von 10% Dibutylphthalat bestand, bis zu einer Schichtdicke von 28 µm aufgetragen.

Wie aus den Abb. 62 und 63 ersichtlich ist, bleibt auch bei den säurehaltigen Pellets die Freisetzungsverbesserung über 2 Jahre erhalten. Während sich die Gesamtabgaberate dieser Chargen nach Lagerung nicht verändert, nehmen die Endwerte der Vergleichsrezepturen, für die stellvertretend nur die Noscapin/Mannit-Formulierung in Abb. 62 dargestellt ist, um über 20% zu.

Derartig hohe Steigerungsraten lassen sich aber auch zu Beginn des Half-Change-Testes an den Pellets mit Bernsteinsäure-Zusatz nachweisen. So liegen z.B. nach 1 Stunde Prüfdauer die 2-Jahres-Werte um 16 - 25% über den Eingangsbestimmungen. Da eine 4-stündige Elution der Noscapin- und Codein-Pellets bereits unmittelbar nach der Herstellung zu einer Wirkstoffabgabe von etwa 80% führt, fallen die Unterschiede nach Lagerung entsprechend geringer aus. Bei den Papaverin-Pellets beträgt dagegen die ursprüngliche Freisetzung während der ersten 4 Stunden nur 52%, so daß nochmals eine beträchtliche Steigerung der Wirkstoffdiffusion um 24% eintreten kann.

Bei allen Chargen ist im ersten Jahr nach der Herstellung eine stärkere Zunahme der Arzneistofffreisetzung festzustellen, da sich die Abgaberraten im zweiten Jahr nur mehr um maximal 6% erhöhen.

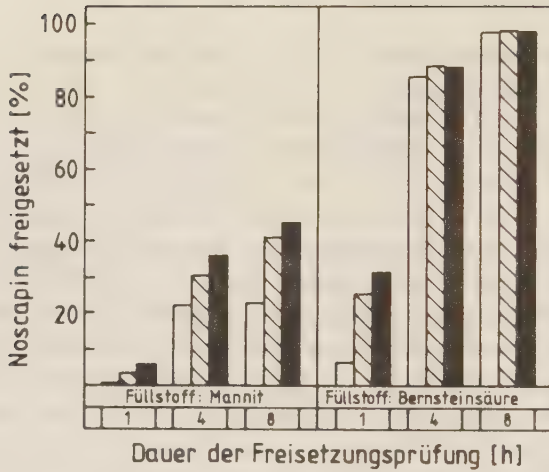


Abb. 62 Veränderung der Noscadin-Freisetzung aus Diffusions-Pellets in Abhängigkeit vom Füllstoff und der Lagerzeit (Raumtemperatur)

□ Eingangsbestimmung ▨ 1 Jahr Lagerung
■ 2 Jahre Lagerung

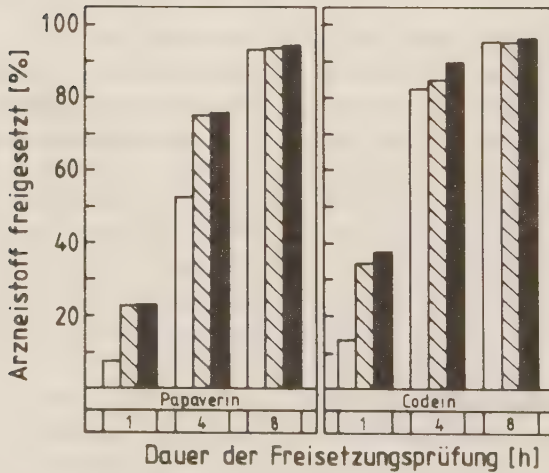


Abb. 63 Veränderung der Papaverin- und Codein-Freisetzung aus Diffusions-Pellets mit Bernsteinsäure als Füllstoff in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Raumtemperatur)

□ Eingangsbestimmung ▨ 1 Jahr Lagerung
■ 2 Jahre Lagerung

3. Diskussion der Ergebnisse

Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, kommt es bei den geprüften Diffusions-Arzneiformen während der Lagerung zu einem Anstieg der Arzneistofffreisetzung. Halten sich die Steigerungsraten bei den säurehaltigen Mikrotabletten mit durchschnittlich 10 - 15% noch in Grenzen, so sind bei den Diffusions-Pellets Unterschiede von 20 - 25% zur Eingangsbestimmung zu verzeichnen. Da zu Beginn der Freisetzungsprüfung noch mehr Wirkstoff in den Arzneiformen vorhanden ist, nehmen die Abgabewerte in dieser Phase naturgemäß stärker zu als nach 4 bzw. 8 Stunden Half-Change-Test, wo nur mehr wenig Arzneistoff für eine beschleunigte Abgabe zur Verfügung steht.

Dem Einfluß erhöhter Temperatur auf die Diffusionsrate konnte nur an einigen wenigen Beispielen nachgegangen werden, weil bei einer Temperatur von 40°C die meisten der zu einer Dosiereinheit abgefüllten Mikrotabletten oder Pellets in der Kapsel zu einem Strang verklebt waren. Die Freisetzungswerte von unversehrten, mikroskopisch ausgewählten Tabletten entsprachen zwar den bei Raumtemperatur gelagerten Chargen, die Lagerstabilität wird aber durch die Verklebungstendenz stark eingeschränkt. Dieses Problem könnte unter Umständen durch den Zusatz von Trennmitteln, wie Talcum oder Magnesiumstearat, behoben werden, da sie die Klebrigkeit des Filmmaterials herabsetzen und zu einer glatten Oberfläche führen.

Als Ursache für die lagerungsbedingte Zunahme der Filmpermeabilität müssen neben physikalischen Alterungsvorgängen des Filmes, über die bisher praktisch keine Befunde vorliegen, chemische oder physikalische Veränderungen des Filmbildners und/oder des Weichmachers angenommen werden.

Da sich sowohl magensaftresistente wie unlösliche Polymethacrylatfilme auch unter extremen Belastungsbedingungen gegenüber hydrolytischen Abbauvorgängen als recht stabil erweisen (29,144), ist in diesem Fall eine Instabilität des Weichmachers wahrscheinlicher. Wie pyrolytische Untersuchungen an isolierten Filmen gezeigt haben (29), treten bei Weichmachern Verluste auf, die eine zunehmende Filmversprödung bei der

Lagerung nach sich ziehen. Besonders hohe Weichmacherabnahmen wurden an gegossenen Polymethacrylatfilmen unter Zusatz von 20% Triacetin festgestellt (27), während die Phthalsäureester in den Filmmaterialien größtenteils erhalten blieben (29). So war nach 6 Monaten Lagerzeit bereits die Hälfte des eingesetzten Weichmachers nicht mehr nachweisbar, entsprechend deutlich veränderten sich die Diffusionseigenschaften des Filmbildners.

Eine Erhöhung der Arzneistofffreisetzung konnte aber auch an Natriumchlorid-Pellets beobachtet werden, die nur 5 - 10% Diäthylphthalat im Überzug enthielten, während Pellets mit einem Weichmacheranteil von 20% über 30 Monate hinweg ein gleichbleibendes Abgabeprofil aufwiesen (17).

Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß zur Erzielung einer optimalen Lagerstabilität ein ausreichender Weichmacher- und Trennmittelzusatz vorhanden sein muß, um einer Versprödung des Filmmaterials und einem Verkleben der Dosieruntereinheiten entgegenzuwirken.

Da sich die Diskussion der Ursachen von Freisetzungsinstabilitäten weitgehend auf Annahmen beschränkt, erscheint es notwendig, weitere Untersuchungen durchzuführen.

C. Experimenteller Teil

I. Bestimmung von physikalisch-chemischen Eigenschaften der untersuchten Arzneistoffe

1. Geräte und Materialien

Schüttelwasserbad Typ 3047 mit Erlenmeyerkolben-Einsatz Typ 3057; Fa. Köttermann, Uetze-Hänigsen
Spektralphotometer 100-40; Fa. Hitachi, Tokio
Küvetten 10 mm und 50 mm Quarzglas; Fa. Hellma, Müllheim/Baden
Filterhalter SM 165 14E und Membranfilter SM 113 06; Fa. Sartorius, Göttingen
Präzisions-pH-Meter CG 811; Fa. Schott, Hofheim
Einstabglaselektrode 1290 Br; Fa. L. Pusl, München

Künstlicher Magensaft USP XXI (enzymfrei) pH 1,2:

Natriumchlorid	2,0 g
Salzsäure	7,0 ml
Wasser	ad 1000,0 ml

Künstlicher Darmsaft USP XXI (enzymfrei) pH 7,5:

Kaliumhydrogenphosphat	6,8 g
Natronlauge 0,2 n	190,0 ml
Wasser	ad 1000,0 ml

Vergleichssubstanz Fluphenazin-2 HCl, Mat.-Nr.: 1.70 299.1, Charge 15; Byk Gulden, Konstanz*)

Vergleichssubstanz Trifluoperazin-2 HCl, Röhm Pharma, Weiterstadt*)

Vincamin, Ch.-Bez.: 024921; Fa. H. Mack, Illertissen*)

Dihydroergotaminmethansulfonat, Ch.-Bez.: 580,688; Fa. Dr. Rentschler, Laupheim*)

2. Bestimmung der Löslichkeit in Abhängigkeit vom pH-Wert

Zur Untersuchung der pH-abhängigen Löslichkeit wurden 50,0 mg der untersuchten Arzneistoffe in einem 100 ml Jodzählkolben mit 50,00 ml Pufferlösung versetzt, die durch Mischen von

*) Den Herstellern danken wir für die Überlassung von Versuchsmustern.

künstlichem Magen- und Darmsaft USP XXI auf pH-Werte zwischen 1,2 und 7,5 eingestellt waren. Die Ansätze wurden 12 Stunden lang in einem Schüttelwasserbad bei einer Frequenz von 120 Schwingungen pro Minute und einer Amplitude von 10 mm bei $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ bewegt. Nach Filtration durch ein Membranfilter der Porenweite $0,45 \mu\text{m}$ erfolgte die spektralphotometrische Bestimmung des gelösten Wirkstoffanteils.

3. Bestimmung des Trübungs-pH-Wertes

Vor Beginn der Messungen wurde das pH-Meter mit zwei Standard-Pufferlösungen geeicht, die den pH-Bereich des zu bestimmenden Trübungs-pH-Wertes umfaßten.

Als Trübungs-pH-Wert wird der pH-Wert bezeichnet, bei dem im Verlauf der Titration eines basischen Arzneistoffes mit Lauge durch ausgefallene freie Base eine bleibende Trübung auftritt.

Zur Messung wurden $50,0 \text{ ml}$ einer $1 \cdot 10^{-3}$ molaren Arzneistofflösung in einem temperierbaren Titrationsgefäß 10 Minuten mit Stickstoff begast und unter Rühren und weiterer Stickstoffeinleitung $0,01 \text{ N}$ -Natriumhydroxid-Lösung bis zur bleibenden Trübung hinzugefügt.

Aus dem Trübungs-pH-Wert und dem pK_a -Wert kann nach folgender Formel der freie Anteil an Base berechnet werden, der bei der entsprechenden Konzentration gerade noch löslich ist (145):

$$s_o = \frac{s}{1 + 10^{\text{pK}_a - \text{pH}}}$$

s_o = Konzentration der freien Arzneistoffbase ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)

s = Konzentration des eingesetzten Arzneistoffes
($s = 1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$)

Berechnungsbeispiel für Dihydroergotaminmethansulfonat (DETMS)

Trübungs-pH-Wert: 6,10

pK_a -Wert: 6,98

$$s_o = \frac{1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}}{1 + 10^{6,98 - 6,10}} = 0,1165 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} = 11,65\%$$

Wird durch pH-Verschiebung aus einer 10^{-3} molaren Lösung von DETMS mehr als 11,65% Base freigesetzt, so scheidet sich unlösliche Base ab.

4. Potentiometrische Bestimmung der pK_a -Werte im gemischten Lösungsmittelsystem Ethanol/Wasser

Meßtemperatur: $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$

Eichung des pH-Meters, siehe C.I.3.

Von den untersuchten Verbindungen wurden $1 \cdot 10^{-3}$ molare Lösungen in Wasser, 10, 20, 30, 40 und 50% V/V Ethanol hergestellt. Je 100 ml dieser Lösungen wurden in einem temperierbaren Titrationsgefäß unter ständigem Rühren 10 Minuten mit Stickstoff begast, um gelöstes Kohlendioxid zu vertreiben. Unter weiterer Stickstoffeinleitung wurde aus einer Feinburette in 1,0 ml-Anteilen 0,01 N NaOH zugegeben und nach der Gleichgewichtseinstellung der pH-Wert abgelesen.

Der pK_a -Wert errechnete sich für jeden einzelnen Titrations-schritt nach folgender Formel (146):

$$pK_a = pH + \log \frac{(BH^+)}{(B)}$$

(BH^+) = stöchiometrische Konzentration des Basenkations ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)

(B) = stöchiometrische Konzentration der freien Base ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)

Der pK_a -Wert im jeweiligen Lösungsmittelsystem errechnete sich als Mittelwert aus 7 Einzelmessungen (Tab. 12).

Fiel während der Titration in wäßriger, 10 oder 20%-iger ethanolischer Lösung freie Base aus, so wurde die Dissoziationskonstante aus mindestens 4 bis zur Fällung vorliegenden Meßwerten bestimmt.

0,01 N NaOH (ml)	pH	Stöchiometrische Konzentrationen		$\frac{(\text{BH}^+)}{(\text{B})}$	pK_a
		(BH^+)	(B)		
0	5,26	0,001	0	-	-
1,0	5,72	0,0009	0,0001	9 : 1	(6,67)
2,0	6,04	0,0008	0,0002	8 : 2	6,64
3,0	6,25	0,0007	0,0003	7 : 3	6,62
4,0	6,42	0,0006	0,0004	6 : 4	6,60
5,0	6,59	0,0005	0,0005	5 : 5	6,59
6,0	6,77	0,0004	0,0006	4 : 6	6,59
7,0	6,99	0,0003	0,0007	3 : 7	6,62
8,0	7,27	0,0002	0,0008	2 : 8	6,67
9,0	7,69	0,0001	0,0009	1 : 9	(6,74)
10,0	-	0	0,001	-	-

Tab. 12 Bestimmung des pK_a -Wertes $\text{pK}_a = 6,62$ von Dihydroergotaminmethansulfonat in Ethanol 50% V/V bei $T = 20^\circ\text{C}$

Zur Bestimmung des pK_a -Wertes in rein wässriger Lösung trägt man die in alkoholhaltigen Lösungen gemessenen Werte gegen den Ethanolgehalt auf. Der pK_a -Wert der Verbindung ergibt sich bei dieser Darstellung als Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der Ordinate (Abb. 64).

Die Ermittlung der zweiten Dissoziationskonstanten von Verbindungen mit Piperazin-Seitenkette erfolgte durch eine normale potentiometrische Titration in wässriger Lösung.

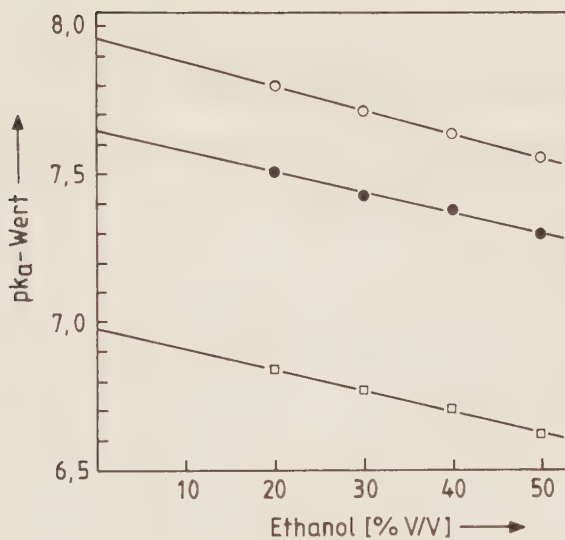


Abb. 64 Abhängigkeit der pK_a -Werte verschiedener schwacher Basen von der Ethanol-Konzentration

- Trifluoperazin-2 HCl
- Fluphenazin-2 HCl
- Dihydroergotaminmethansulfonat

II. Untersuchungen zur Verbesserung der Löslichkeit von Dihydroergotaminmethansulfonat (DETMS)

1. Bestimmung der Löslichkeit von DETMS in Abhängigkeit von hydrotropen Stoffzusätzen

Geräte und Materialien

Schüttelwasserbad, siehe C.I.1.

Filterhalter und Membranfilter, siehe C.I.1.

Spektralphotometer 100-40, siehe C.I.1.

Spektralphotometer Model 24 mit Recorder Model 1282; Beckman Instruments GmbH, München

Harnstoff p.a.; Fa. Merck, Darmstadt

Polyglykol 6000 Pulver DAB 8; Hoechst AG, Frankfurt

Acetamid z. Synthese; Merck-Schuchardt, Hohenbrunn bei München

Nicotinsäureamid Ph. Eur.; Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen

Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25); BASF AG, Ludwigshafen
Künstlicher Darmsaft (enzymfrei) USP XXI

Durchführung der Bestimmung

50,0 mg DETMS und die entsprechende Menge hydrotrope Substanz (siehe Tab. 5) wurden in 100 ml Jodzählkolben mit 50,0 ml künstlichem Darmsaft USP XXI versetzt und 12 Stunden lang unter den in C.I.2. angegebenen Bedingungen geschüttelt. Nach Filtration durch ein Membranfilter erfolgte die quantitative Bestimmung des gelösten Wirkstoff-Anteils durch Umsetzung mit dem Van Urk-Reagens.

2. Herstellung einer festen Dispersion aus DETMS und PVP durch Abdampfen des Lösungsmittels

Geräte und Materialien

Rotavapor-R mit Wasserbad W-240; Büchi AG, Flawil/Schweiz

Polyvinylpyrrolidon (PVP) siehe C.II.1.

Ethanol p.a.; Fa. Merck, Darmstadt

Herstellung der festen Dispersion

100,0 mg DETMS wurden mit gleichen Mengen, sowie einem 5-, 10-, 20-, 40- und 100-fachem Überschuß an PVP in 100,0 ml Ethanol gelöst und das Lösungsmittel anschließend im Rotavapor bei einer Wasserbad-Temperatur von 40°C abgezogen. Als Vergleichswert diente ein Ansatz ohne Zusatz von PVP. Das erhaltene Kopräzipitat wurde aus dem Verdampferkolben gekratzt, manuell auf eine Teilchengröße unter 2 mm zerkleinert und 12 Stunden im Vakuum bei 40°C nachgetrocknet.

An einer der Menge von 50,0 mg DETMS entsprechenden Einwaage der festen Dispersion wurde dann nach dem in C.II.2. beschriebenen Verfahren die Löslichkeit des Wirkstoffes in künstlichem Darmsaft untersucht.

3. Herstellung von DETMS-Sprühtrocknungsprodukten

Geräte und Materialien

Sprühtrockner 190 Mini Spray mit Düsenreinigungsautomatik;
Büchi GmbH, Eislungen/Fils

Polyvinylpyrrolidon (PVP) siehe C.II.1.

Dichlormethan p.a.; Fa. Merck, Darmstadt

Methanol p.a.; Fa. Merck, Darmstadt

Durchführung der Sprühtrocknung

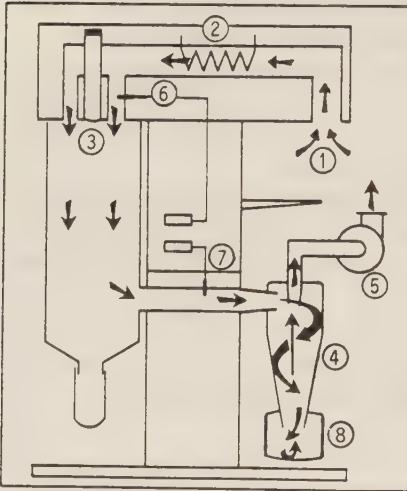
Die Sprühtrocknung der Versuchsansätze (Tab. 13) wurde nach dem Prinzip der Düsenvernebelung im Gleichstromverfahren mit einer Zweistoffdüse (d = 0,5 mm) durchgeführt.

DETMS (g)	Lösungs- mittel ^{*)} (g)	PVP (g)	DETMS/PVP- Verhältnis
5,0	95,0	---	1 + 0
0,5	95,0	4,5	1 + 9
0,1	95,0	4,9	1 + 49

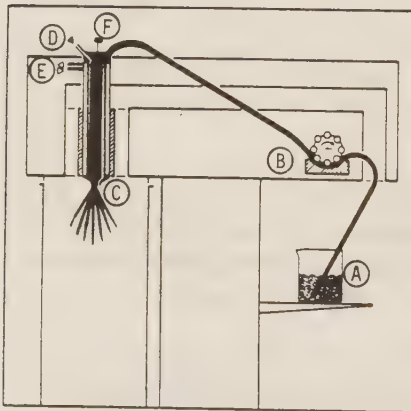
^{*)} 8 Gew.-T. Dichlormethan + 2 Gew.-T. Methanol

Tab. 13 Versuchsansätze für DETMS-Sprühprodukte

Das Funktionsprinzip des Sprühtrockners geht aus Abb. 65 hervor, die den Verlauf der Trocknungsluft und der zu versprühenden Lösung schematisch wiedergibt.



- 1 Ansaug-Öffnung
- 2 Heizung
- 3 Schacht zur Aufnahme der Zerstäuberdüse
- 4 Zyklon
- 5 Aspirator
- 6 Temperaturfühler Lufteingang
- 7 Temperaturfühler Luftausgang
- 8 Auffanggefäß



- A Versuchsansatz
- B Förderpumpe
- C Produktkanal
- D Druckluftanschluß
- E Kühlwasseranschluß
- F Nadel zur Reinigung der Sprühdüse

Abb. 65 Schematische Darstellung der Trocknungsluft (oben) und des Produktverlaufes (unten) im verwendeten Sprühtrockner

Versuchsbedingungen

Sprühfluß	800 Skt.
Aspirator	6 Skt.
Heizung	6,7 Skt.
Pumpe	3,0 Skt. (4,0 ml/min)
Rüttlerfrequenz	60/min
Eingangs-Temperatur	100°C
Ausgangs-Temperatur	70°C

Die Ausbeute an Sprühtrocknungsprodukten betrug etwa 60%.
Die Sprühprodukte wurden vakuumgetrocknet und bis zur Weiterverarbeitung im Exsiccator über Blaugel aufbewahrt.

4. Charakterisierung der Sprühprodukte durch Raster- elektronenmikroskopie

Gerät*)

Präparationsanlage SEM Coating Unit E 5000; Polaron Equipment Ltd., Fa. Holleyell Ind., Watford Hertfordshire/England
Rasterelektronenmikroskop AMR 1200; E. Leitz Wetzlar GmbH, Wetzlar

Durchführung der Mikroskopie

Die Proben werden mit Hilfe eines Doppelklebebandes auf dem Objektträger fixiert und über Nacht im Vakuum getrocknet. Nach der Goldbedampfung wird die Probe je nach Aufladungserscheinungen mit einer Beschleunigungsspannung von 2 - 15 kV abgerastert und photographisch dokumentiert.

*) Frau R. Liebreich danken wir für die Betreuung bei der Durchführung der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen am Institut für Paläontologie und historische Geologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

5. Röntgendiffraktometrische Untersuchung der Sprühprodukte

Gerät*)

Röntgendiffraktometer bestehend aus

Röntgengenerator Iso Debyelex 1001 mit Cu-Langanode F 60-10
der Fa. Seifert, Ahrensburg sowie

einem Goniometer PW 1361, einem Ratemeter PW 1362, einem
Scaler PW 4231 und einem Timer PW 4261 der Fa. Philips, Kassel

Röntgenstrahlung: Cu-K $_{\alpha}$ -Strahlung der Wellenlänge $\lambda = 0,15418 \text{ nm}$

Vorbereitung der Proben

Die Proben werden in einen Kunststoffprobenhalter eingefüllt,
der eine napfförmige Vertiefung (20·10·2 mm) besitzt, und an
der Oberfläche mit einer Glasplatte glattgestrichen.

Versuchsbedingungen

Anodenspannung	30 kV
Röhrenstrom	30 mA
Abtastgeschwindigkeit	2°/min
Zeitkonstante	1 sec
Impulsvorwahl	1·10 ³
Blenden	1/2°-0,1°-1/2°
Papiervorschub	2 cm/min

*) Frl. R. Viehbeck danken wir für die Unterstützung bei der
Durchführung der röntgenographischen Untersuchungen am
Institut für Anorganische Chemie der Ludwig-Maximilians-
Universität München

III. Herstellung der Arzneiformen

1. Tabletten

Geräte und Materialien

Exzenterpresse EK O; Fa. Korsch, Berlin

Spezialausführung mit Dehnungsmeßstreifen 3/120 XG 11

Meßeinrichtung zur Preßkraftmessung bestehend aus

Digitalanzeige DA 24, 2 Trägerfrequenz-Meßverstärker KWS 3073
und 2 Spitzenwertspeicher SP 232; Fa. Hottinger Baldwin
Meßtechnik, Darmstadt

2-Kanal-Schreiber W+W Recorder 302; Kontron Elektronik GmbH,
Eching bei München

Preßwerkzeug drageegewölbt, 5 mm Durchmesser

Preßwerkzeug flach facettiert, 8 mm Durchmesser

Preßwerkzeug flach facettiert, 12 mm Durchmesser

Turbula Mischer T 2 C; Fa. Bachofen, Basel

Erweka Feuchtgranulierer FGS mit Sieb 800; Fa. Erweka,
Heusenstamm

Erweka Laborknetter LKS; Fa. Erweka, Heusenstamm

Trockenschrank UL 40; Fa. Memmert, Schwabach

Rezeptur- und Kressner-Siebe mit Siebeinlagen nach Ph. Eur.;
Fa. Wagner und Munz, München

Thies Haarhygrometer; Fa. Wagner und Munz, München

Tablettenhärtemeßgerät Stokes Monsanto

Lactose DAB 8; Fa. Bender und Hobein, München

Lactose (Spezialsorte für die Tablettierung); Fa. Merck,
Darmstadt

Maisstärke Ph. Eur.; Fa. Bender und Hobein, München

Mannit USP XX; Fa. Merck, Darmstadt

Bernsteinsäure Erg.B. 6; Fa. Merck, Darmstadt

Mikrokristalline Cellulose (Avicel[®] PH 101); Lehmann & Voss &
Co., Hamburg

Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Polyplasdone[®] XL); GAF
Corp., New York

Polyvinylpyrrolidon (Kollidon[®] 25); BASF AG, Ludwigshafen

Gelatine DAB 8; Fa. Merck, Darmstadt

Aerosil® 200 und R 972; Fa. Degussa, Frankfurt
Talcum Ph. Eur.; Fa. Merck, Darmstadt
Magnesiumstearat gefällt, fein gepulvert; Fa. Merck, Darmstadt

Herstellungsgang

Die Bestandteile der inneren Phase werden durch Sieb 180 gegeben. Mit Ausnahme der Noscapin- und Vincamin-Rezepturen, die direkt mit der gesamten Füllstoffmenge versetzt werden, stellt man zunächst aus dem Wirkstoff und der 9-fachen Menge an Füllstoff eine Vormischung her. Dazu wird der Arzneistoff in einer Fantaschale 5 Minuten lang mit dem Hilfsstoff innig verrieben, die Mischung erneut gesiebt (Sieb 300) und die restliche innere Phase dazugegeben. Die Ansätze werden 60 Minuten lang im Turbula Mischer bei 52 UpM homogenisiert und wieder durch Sieb 300 gedrückt. Nach dem Befeuchten mit Granulierflüssigkeit wird die Masse durch Sieb 710 granuliert und anschließend im Trockenschrank bei 40°C bis zu einer Gutfeuchte von 45 - 50% relative Feuchte getrocknet. Zuletzt mischt man dem Granulat die äußere Phase (Gleitmittel) im Turbula Mischer zu (5 Minuten) und verpreßt es auf der Exzenter-Tablettenmaschine mit einer Oberstempel-Preßkraft von $20 \pm 0,5$ KN zu drageegewölbten Kernen von 5 mm Durchmesser.

Die Formulierungen von DETMS-Sprühprodukten sowie von 2 Vergleichsrezepturen mit unbehandeltem DETMS (Tab. 7 und 8) wurden durch Direkttablettierung der Pulvermischungen hergestellt. Die Arbeitsweise entspricht mit Ausnahme des Granuliertvorgangs den oben beschriebenen Verfahrensschritten: Die Vorverreibung wird mit dem restlichen Füllstoff, dem Spreng- und dem Fließregulierungsmittel 60 Minuten lang gemischt, bevor im Anschluß daran das Schmiermittel zugesetzt wird. Nach weiteren 5 Minuten Mischdauer erfolgt die Tablettierung mit einer Preßkraft von $5 \pm 0,3$ KN und Preßwerkzeugen von 5 mm (Charge SR 9 und SR 49), 8 mm (Charge VR 1, VR 2, SP 0, SP 9) und 12 mm Durchmesser (Charge SP 49).

2. Vincamin-Pellets auf Formgranulatbasis

Geräte und Materialien

Granulatformmaschine GCS 200/40; Fa. Bepex Hutt*); Leingarten/Heilbronn

Turbula Mischer und Erweka Feuchtgranulierer, siehe C.III.1.
Siebmaschine Typ Vibro mit Zusatzscheibe und Analysensieben nach Ph. Eur.; Fa. Retsch, Haan

Aponorm-Kapselmaschine; Vertrieb: Wepa Paulus und Thewalt, Neu-Isenburg

Bernsteinsäure und Mannit, siehe C.III.1.

Pulverparaffin Typ 100 (Erstarrungspunkt: 64°C); 'ter Hell Paraffin' Vertriebsgesellschaft, Hamburg
Hartgelatinekapseln; Fa. Scherer, Eberbach/Baden

Herstellung der Pelletrohmasse

Das Vincamin und die Hilfsstoffe werden durch Sieb 300 gegeben, 60 Minuten im Turbula Mischer gemischt und erneut gesiebt. Das Material wird über einen Schacht durch Schwerkraft auf die rotierenden Preßwalzen der Granulatformmaschine gebracht. Die Arbeitsweise der Granulatformmaschine entspricht dem in Abb. 14 gezeigten Prinzip.

Durch die Länge der Düsenplättchen von 4 mm und die Tiefe der Walzenbohrung von 20 mm (Abb. 66) resultieren in Abhängigkeit von der Rezeptur Granulatstränge mit einer Länge von 4 - 20 mm.

Die Arbeitsbedingungen bei der Herstellung von Vincamin-Formgranulaten gibt die Tab. 14 wieder.

Die Stromaufnahme der Maschine sowie die Walzen- und Produkttemperatur sind von der Zusammensetzung der Mischung stark abhängig. Wie an den zunehmenden Werten dieser Geräteparameter zu erkennen ist, verschlechtern sich zwar die Gleiteigenschaften der Ansätze mit abnehmendem Bernsteinsäure- und zunehmendem Mannit-Anteil in der Formulierung, Probleme bei der Verarbeitung traten jedoch nicht auf.

*) Für die Bereitstellung der Granulatformmaschine sowie die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche danken wir dem Hersteller

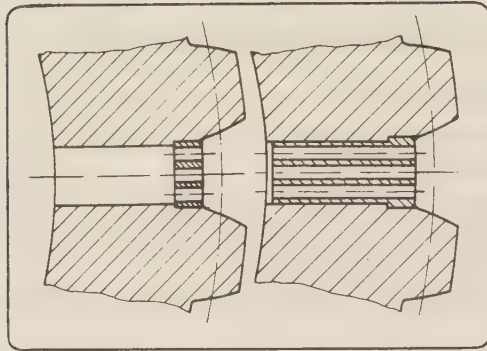


Abb. 66 Querschnitt der Zahnradwalzen mit eingesetzten Düsenplättchen von kurzer (links) und großer (rechts) Düsenlänge

Geräteparameter	Vincamin/Bernsteinsäure-Verhältnis in der Pulvermischung		
	1 + 8	1 + 4	1 + 0
Walzenform	1,4 mm Düsenplättchen		
Arbeitsbreite	4 cm		
Walzentemperatur (°C)	38	47	55
Walzendrehzahl (min ⁻¹)	8	8	6
Stromaufnahme (A)	3,2	4,0	4,5
Produkttemperatur (°C)	32	40	46

Tab. 14 Arbeitsbedingungen bei der Herstellung von Formgranulaten auf der Granulatformmaschine GCS 200/40

Die notwendige Mindestansatzmenge zur Inbetriebnahme der Granulatformmaschine beträgt etwa 5 kg. Zur Reinigung der Preßwalzen bei einem Chargenwechsel wurde eine wirkstofffreie "Blindmasse" benutzt, die zur optischen Unterscheidung mit Lebensmittelfarblacken eingefärbt war.

Für Produktionszwecke mit Chargen über 10 kg stehen zum Formgranulieren Maschinen mit einer Walzenbreite von 30 cm vom gleichen Hersteller zur Verfügung, die sich von der Laborausführung nur in der Lagerung der Zahnrad-Preßwalzen unterscheiden. Die gewonnenen Erkenntnisse lassen sich deshalb nach Angaben des Herstellers auf die Produktionsverhältnisse der größeren Anlagen übertragen.

Desagglomeration der Granulatstränge

Da die Länge der Formgranulate durch den in den Hohlwalzen angebrachten Abstreifer auf maximal 20 mm begrenzt wird, zur Kapselabfüllung jedoch kleinere Pellets benötigt werden, wurden die Granulatstränge mit Hilfe des Erweka Feuchtgranuliers weiter abgebaut.

Maschenweite des eingespannten Siebes: 1,6 mm

Einstellung: Stufe 1 (langsame Geschwindigkeit)

Bestimmung des Korngrößenspektrums

Die Korngrößenverteilung sowie die Höhe des Pulveranteils wurden über eine Siebanalyse bestimmt.

Versuchsbedingungen: Materialmenge	100,0 g
Schwingungsweite	
des Siebturms	1 mm
Zeitdauer der Siebung	5 min
(Intervallbetrieb)	

Abfüllung der Pellets in Hartgelatine kapseln

Die Pellets wurden im Rezepturmaßstab mit Hilfe der Aponorm-Kapselmaschine in Kapseln der Größe 1 abgefüllt. Die statistischen Parameter der Gewichts- und Gehaltseinheitlichkeit sind der Tab. 2 zu entnehmen.

Die Eignung der Pellets als Füllgut für Hartgelatine kapseln konnte bereits früher anhand einer Rundläuferabfüllung im Technikumsmaßstab nachgewiesen werden (17).

3. Imprägnierung und Sprühlackierung von Arzneiformen

3.1 Geräte und Materialien

Wirbelschichtapparat Typ Ktre-1 mit Filmcoating-Behälter aus Edelstahl und Schlauchpumpe Typ MHRE-200; Fa. Aeromatic AG, Muttentz/Schweiz

Silikon-Pumpenschlauch (ϕ außen: 6 mm, ϕ innen: 2 mm) und Teflon-Pumpenschlauch (ϕ außen: 5 mm, ϕ innen: 2 mm); Fa. Wagner und Munz, München

Trockenschrank Tv 30; Fa. Memmert, Schwabach

Siebmaschine siehe C.III.2.

Magnetrührer IKA-COMBIMAG-RCH; Fa. Janke und Kunkel KG, Staufen i. Breisgau

Ultra-Turrax Rührstab Typ 18/2N; Fa. Janke und Kunkel KG, Staufen i. Breisgau

Bernsteinsäure Erg.B.6; Fa. Merck, Darmstadt

Weinsäure p.a.; Fa. Merck, Darmstadt

Citronensäure kristallwasserfrei, Grießform reinst Ph. Eur.; Fa. Merck, Darmstadt

Zuckerglobuli 600 - 710 μ m; Fa. H.G. Werner Drageefabrik, Tornesch/Hamburg

Polymethacrylsäureester (Eudragit[®] Typ RL 100, RS 100, L 100, S 100, L 30 D); Fa. Röhm Pharma GmbH*), Darmstadt

Ethylcellulose N 22; Hercules Inc.*), Wilmington/USA

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat 55 (HP 55); Fa. Shinetsu Chemical Comp.*), Tokio

Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat[®] 606); Fa. Syntapharm*), Mülheim/Ruhr

Glycerintriacetat; Fa. Merck, Darmstadt

Diethylphthalat; Fa. Merck, Darmstadt

*) Den Herstellern danken wir für die freundliche Überlassung von Versuchsmustern

Dibutylphthalat; Fa. Merck, Darmstadt
1,2-Propylenglykol; Fa. Merck, Darmstadt
Ricinusöl; Fa. Merck, Darmstadt
Polyglycol 1500 und 6000; Fa. Hoechst AG, Frankfurt
Acetyltriethylcitrat (Citroflex® A 2); Fa. Pfizer Chemie,
Wiesbaden
Acetyltributylcitrat (Citroflex® A 4); Fa. Pfizer Chemie,
Wiesbaden
Hydriertes Ricinusöl (Cutina® HR); Fa. Henkel KG, Düsseldorf
Silikon-Antischaumemulsion E 2; Wacker Chemie GmbH, München
Talcum und Magnesiumstearat siehe C.III.1.
Aceton, Methanol, Isopropanol, Dichlormethan, Chloroform;
Fa. Merck, Darmstadt

3.2 Imprägnierung von Arzneistoffträgern

Als Arzneistoffträger wurden Zuckerglobuli der Größe 600 - 710 µm sowie Bernsteinsäure-, Weinsäure- und Citronensäure-Kristalle mit einer Größe von 500 - 800 µm verwendet. Die Abtrennung dieser Kornklassen, die zu einem Anteil von etwa 60, 30 und 50% in den handelsüblichen Chargen enthalten waren, erfolgte durch Siebung.

Zur Herstellung der Imprägnierlösungen, deren Zusammensetzung in Kap. B.II.3. und V.2.1. beschrieben ist, werden die Lösungsmittel vorgelegt und zunächst die Hydroxypropylcellulose dazugegeben. Nach deren Auflösung setzt man den Weichmacher und den Wirkstoff zu. Diese Lösung wird mit Hilfe des Aero-matic-Wirbelschichtgerätes auf die Arzneistoffträger gesprüht.

Wie aus Abb. 67 hervorgeht, werden die Teilchen durch einen nach oben gerichteten Luftstrom, der durch eine Turbine erzeugt wird, in eine pulsierende Bewegung versetzt. Der Sprühauftrag erfolgt im Gleichstromprinzip, d.h. von unten auf das Gut gerichtet.

Die Arbeitsbedingungen bei der Imprägnierung sind in Tab. 15 mitaufgeführt. Die wirkstoffhaltigen Arzneiträger wurden bis zur Weiterverarbeitung unter Lichtschutz im evakuierten Exsiccator aufbewahrt.

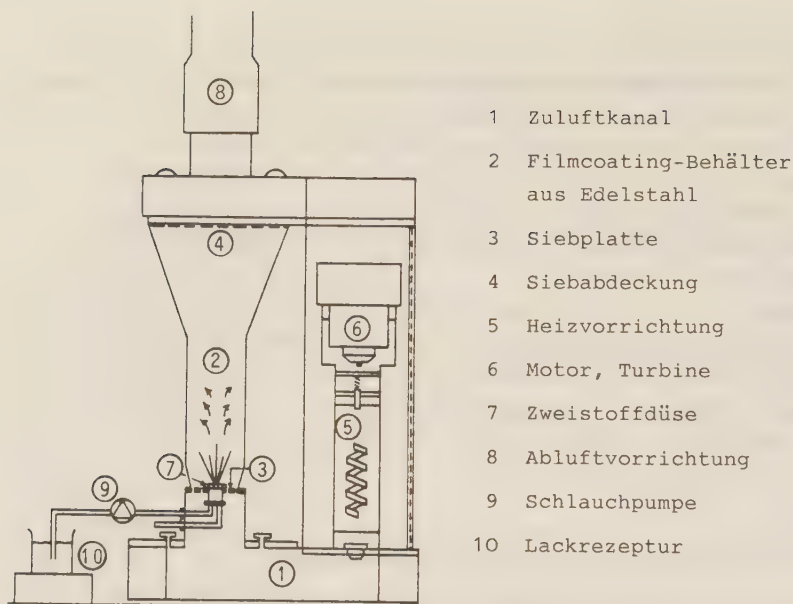


Abb. 67 Schematische Darstellung des verwendeten Laborwirbelsprüngerätes mit Filmcoating-Behälter nach(147)

3.3 Herstellung der überzogenen Arzneiformen

Die Rezepturen der einzelnen Filmüberzüge sind in Kap. B bei den jeweiligen Arzneiformen angegeben.

Zur Herstellung der Überzugsformulierung wurden die Lacksubstanzen mit Hilfe eines Magnetrührers im Lösungsmittel(-gemisch) dispergiert und gelöst. Die Konzentration des Filmbildners betrug bei den unlöslichen Polymethacrylattypen 5%, bei Ethylcellulose 3% und bei den magensaftresistenten Materialien 4%. Nach dem Auflösen der Lacksubstanz wurden die Weichmacher eingegrührt und schließlich die Gegenklebemittel zugesetzt. Die wäßrige Polymethacrylat-Dispersion wurde mit Wasser auf eine Endkonzentration von 7,5% verdünnt und mit 5,6% Talcum, 0,75% Triacetin sowie 0,2% Antischaumemulsion versetzt. Alle Lacksuspensionen wurden während des kontinuierlichen Sprühvorgangs gleichmäßig gerührt.

Ein Intervallbetrieb mit 20 sec Sprühauftrag und 10 sec Zwischentrocknung war lediglich bei der Verarbeitung der wäßrigen Dispersion während der ersten 10 Minuten erforderlich, da durch das Anlösen der Säurekristalle eine erhöhte Verklebungstendenz bestand.

Mußte die Sprühlackierung zur Entnahme von Proben unterbrochen werden, wurde eine Trockenpause von 1 Minuten dazwischengeschaltet, um ein Verkleben der Arzneiformen zu vermeiden.

In Tab. 15 sind die Arbeitsbedingungen bei der Imprägnierung und Sprühlackierung der Arzneiformen wiedergegeben.

Arbeitsbedingungen	Imprägnierung	Sprühlackierung	
		organische Systeme	wäßrige Systeme
Ansatzgröße	200 g	70-100 g ^{*)}	200 g
Vorwärmen der Arzneiformen	auf 40°C	auf 40°C	auf 50°C
Trockentemperatur	40°C	40°C	50°C
Ablufttemperatur	29°C	29°C	34°C
Druckluft	0,2 bar	0,1 bar	0,2 bar
Luftdurchsatz	9000 m ³ /h	8000 m ³ /h	10000 m ³ /h
Auftragsgeschwindigkeit	3,0 g/min	2,0 g/min	2,5 g/min

Tab. 15 Arbeitsbedingungen bei der Imprägnierung und Retardierung von Arzneiformen im Wirbelschichtgerät

Die Nachtrocknung der überzogenen Arzneiformen erfolgte 5 Minuten lang im Gerät bei höchstem Luftdurchsatz und 12 Stunden im Vakuum bei 40°C.

^{*)} Der Hersteller des Wirbelschichtgeräts nennt 200 g als Mindestansatzmenge. Durch Optimierung aller Versuchsbedingungen ist jedoch die Verarbeitung geringerer Mengen mit guter Reproduzierbarkeit möglich.

IV. Prüfung der Arzneiformen

1. Bestimmung der Schichtdicke von Filmüberzügen

Gerät:

Stereo-Auflichtmikroskop Nr. 672281 mit Okularmikrometer,
Vergrößerung: 216-fach

Jeweils 5 Proben der zu untersuchenden Arzneiform werden mit einem Skalpell halbiert und auf einem Objektträger fixiert. Zur genaueren Bestimmung der Schichtdicke wird das Präparat für etwa 60 sec in eine Jodwanne gestellt. Dabei färben sich die Lackschichten sowie die Tabletten- und Pelletbestandteile unterschiedlich an. Die Angabe der Schichtdicke bei den Mikrotabletten bezieht sich auf den Wert am Tablettensteg.

2. Bestimmung der Zerfallszeit von Tabletten

Gerät:

Erweka-Zerfallstester ZT 2 mit Zerfallskörbchen nach Ph. Eur.,
Fa. Erweka, Heusenstamm

Entsprechend den Angaben der Ph. Eur. werden 850 ml gereinigtes Wasser in einem 1000 ml Becherglas auf 36 - 38°C temperiert. Nach dem Einbringen von 6 Tabletten in die Prüfröhrchen und dem Auflegen der Plastikscheiben ("disks") wird das Zerfallskörbchen in das Wasser eingeführt und die Hubvorrichtung in Bewegung gesetzt. Laut Ph. Eur. müssen die Tabletten innerhalb von 15 Minuten zerfallen sein, d.h. es dürfen keine Rückstände außer Bruchstücken von Überzügen auf der Siebplatte des Prüfkörbchens verbleiben.

3. Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen in Tabletten

Geräte und Materialien

Glasrundbodengefäße sowie Paddle und Drehkörbchen nach USP XXI; Fa. O. Glock, Frankfurt
Rührwerk Typ RW 18; Fa. Janke und Kunkel GmbH, Staufen i. Breisgau

Reagentfilter Nr. 178.3985.01; Fa. Technikon, Bad Vilbel
Einhängethermostat D 2; Fa. Haake Meßtechnik, Karlsruhe
Spektralphotometer und Küvetten siehe C.I.1.

Filterhalter und Membranfilter siehe C.I.1.

Darmsaft USP XXI (enzymfrei) siehe C.I.1.

Weinsäure p.a.; Fa. Merck, Darmstadt

Durchführung der Untersuchungen

Zur Bestimmung der Auflösungs geschwindigkeit von DETMS aus Tablettenpräparaten fand die in der USP XXI (148) beschriebene Paddle- und Drehkörbchen-Methode mit 50 UpM Verwendung. Aus meßtechnischen Gründen wurde die Menge an Lösemedium auf 500 ml reduziert. Der Abstand des Paddles zum Boden betrug 4,5 cm, der des Drehkörbchens 2,5 cm.

Die quantitative Bestimmung des Wirkstoffes erfolgte spektral-photometrisch bei 279 nm mit Quarzküvetten der Schichtdicke 50 mm. Nach 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten, in Einzelfällen auch nach 45 und 60 Minuten, wurden über eine Fritte Proben entnommen und mit Hilfe eines Membranfilters schwebstofffrei direkt in die Küvette filtriert. Nach der spektralphotometrischen Bestimmung wurde die Lösung wieder in das Prüfgefäß zurückgegeben.

Je DETMS-Tablettenpräparat wurden 6 Einzelbestimmungen durchgeführt und daraus die Mittelwerte für eine Lösungsgeschwindigkeitskurve gebildet.

4. Bestimmung der pharmazeutischen Verfügbarkeit von Depot-Arzneiformen

4.1 Geräte und Materialien

Durchflußzellen nach eigenen Angaben; Herstellung: Fa. Wagner und Munz, München

Einhängethermostat E 2; Fa. Haake Meßtechnik, Karlsruhe

Schlauchpumpe IP 12; Fa. Ismatek, Zürich/Schweiz

Silikon-Pumpenschläuche (ϕ außen: 4 mm, ϕ innen: 2 mm);

Fa. Wagner und Munz, München

Einzelapparatur zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit, siehe C.IV.3.

Schüttelwasserbad siehe C.I.1.

Ultra-Turrax Rührstab siehe C.III.3.

Künstlicher Magen- und Darmsaft USP XXI (enzymfrei) siehe C.I.1.

4.2 Wahl der Versuchsbedingungen

Vom biopharmazeutischen Standpunkt aus sollen die Prüfbedingungen des Auflösevorgangs eine ausreichende prinzipielle Ähnlichkeit mit den Verhältnissen in vivo aufweisen.

Dies betrifft vor allem das Prüfvolumen, die mechanische Belastung der Arzneiform und den Verlauf des pH-Gradienten. Die pH-Verhältnisse sind für die Untersuchung von Depot-Arzneiformen schwacher Basen von besonderer Bedeutung, da der FällungspH-Wert des Wirkstoffes in Abhängigkeit von den verwendeten Freisetzungslösungen früher oder später erreicht wird. Das NF XIV (149) sieht für "Timed Release Tablets and Capsules" die in Tab. 16 angegebene Einstellung der Testmedien vor. Benutzt man hingegen das Half-Change-Verfahren nach MÜNZEL (5, 150), bei dem die Hälfte des künstlichen Magensafts nach jeweils 1 Stunde gegen Darmsaft ausgetauscht wird, so tritt nach 2 Stunden ein größerer pH-Sprung von 2,2 auf 6,4 auf (Tab. 16).

	pH-Wert							
pH-Verlauf nach NF XIV	1,2	2,5	4,5	7,0	7,5			
pH-Verlauf nach MÜNDEL	1,2	2,2	6,4	6,8	7,1	7,3	7,4	7,5
	1	2	3	4	5	6	7	8
	Zeit (h)							

Tab. 16 pH-Verlauf bei Half-Change-Freisetzungstests

Geht man von einer maximal 2-stündigen Verweildauer fester Arzneiformen im Magen sowie pH-Werten von 6 - 8 im Dünndarm aus, so ist der pH-Gradient nach MÜNDEL den in vivo gemessenen Werten (151) näher als der pH-Verlauf der NF XIV.

Freisetzungsort	pH-Wert (nüchtern)	pH-Wert (nach Nahrungs- aufnahme)
Magen	1,2 - 2,8	1,7 - 3,5
Duodenum	6 - 8	5 - 7
Jejunum	6 - 7,5	7,8
Ileum	8	6 - 7,5
Colon	7,8	7,8
Rectum	7,3	7,3

Tab. 17 pH-Verhältnisse im Magen-Darm-Trakt nach (168)

4.3 Wahl der Freisetzungsapparatur

Zur Bestimmung der Wirkstofffreigabe aus festen, peroralen Depot-Arzneiformen wurde in den vergangenen Jahren eine fast unüberschaubare Vielfalt von apparativen Varianten beschrieben und vorgeschlagen (2,148,149,152,153). Je nach den verwendeten Lösungssystemen kann man die gebräuchlichen Testmethoden

in zwei Gruppen einteilen:

- geschlossene Systeme ("Eintopf"-Methoden)
- offene Systeme (Durchfluß-Methoden)

Bei den geschlossenen Systemen wird die Arzneiform direkt in die gesamte Lösungsmittel-Menge gebracht und die Auflösungszone über Rühr-, Dreh- oder Schütteltechniken durchmischt. Hierher gehören die Becherglas-Methode nach LEVY (154), die Paddle- und Drehkörbchen-Methode der USP XXI (148), die "Rotating Bottle"-Methode der NF XIV (149) sowie die im Arbeitskreis von THOMA eingeführte Schüttelwasserbad-Methode (2). Diese Prüfapparaturen können zwar prinzipiell alle zur Durchführung einer Freisetzungsprüfung mit pH-Wechsel herangezogen werden, nachteilig ist jedoch neben den teilweise großen Prüfvolumina die Ausfällung des oberhalb des Fällungs-pH-Wertes freigesetzten Wirkstoffes. Bei Anwendung der Half-Change-Technik, d.h. stündlicher Austausch der Hälfte der Prüfflüssigkeit gegen Darmsaft, ist dadurch eine quantitative Erfassung der ausgefallenen Base beim Abtrennen des Eluates nicht möglich (17).

Bei den offenen Systemen findet die Auflösung in einer kleinen Durchflußzelle mit etwa 10 - 30 ml Totvolumen statt, die in ihrer typischen Anwendung ständig von frischem Lösungsmittel durchströmt wird. Das Eluat wird kontinuierlich oder fraktionsweise auf den Gehalt an gelöstem Wirkstoff geprüft. Der Hauptvorteil gegenüber den geschlossenen Systemen liegt in der Einhaltung der "sink"-Bedingung: Durch die unbegrenzte Zufuhr von frischem Lösungsmittel kann ein begrenzter Abtransport von gelöstem Arzneistoff in vivo simuliert werden. Eine größere Verbreitung haben vor allem die Durchflußzellen nach DIBBERN und WIRBITZKY (155) und nach LANGENBUCHER (156) gefunden. Beide Systeme sind mit Filtrationseinrichtungen ausgestattet, die eine unmittelbare Verwendung der klaren Wirkstofflösung für die Gehaltsbestimmung erlauben. Für die analytische Untersuchung des Auflösenvorganges bedeutet dies zwar eine wesentliche Arbeitserleichterung, bei der Prüfung von Depot-Arzneiformen mit schwach basischen Arzneistoffen wird

aber die im neutralen Medium ausfallende Base an der Glasfritte der DIBBERN-Zelle zurückgehalten.

Um einen vollständigen Abtransport von ungelöstem Wirkstoff sicherzustellen, mußten deshalb spezielle Durchflußzellen verwendet werden, deren Aufbau der Abb. 68 zu entnehmen ist.

Die Durchflußzelle, die von der Prüfflüssigkeit von oben nach unten durchströmt wird, besteht aus einem zylindrischen Glasbehälter, der am oberen Ende durch ein Quickfit mit Schraubgewinde und daran befestigtem, rechtwinklig gebogenen Glasrohr verschlossen ist. An diesem Glasrohr wird der Pumpenschlauch für die Zufuhr der Verdauungsflüssigkeit angeschlossen. Die zu prüfende Arzneiform liegt auf einem Maschendrahtnetz aus Edelstahl (Maschenweite: 300 µm) im unteren Bereich der Zelle.

4.4 Durchführung der Freisetzungsprüfung

Dem Aufbau der Versuchsanordnung nach (Abb. 69) handelt es sich um ein offenes System, bei dem künstliche Verdauungsflüssigkeit aus einem temperierten Vorratsgefäß (37°C) mit einer Geschwindigkeit von 150 ml in der Stunde durch die Zelle in ein Auffanggefäß gepumpt wird.

Die Versuchsdauer der Freisetzungsprüfung, die unter Einhaltung des beim Half-Change-Test nach MÜNZEL verwendeten pH-Gradienten durchgeführt wird, beträgt 8 Stunden. Zu Beginn werden die Durchflußzellen mit Magensaft USP XXI aufgefüllt und die Arzneiformen eingebracht. Nach dem Verschließen der Zellen werden während der 1. Stunde 150 ml Magensaft durch das System in die Auffanggefäße (Meßkolben) gepumpt. Zur quantitativen Bestimmung des freigesetzten Wirkstoffes werden die Zellen im Anschluß daran mit maximaler Pumpgeschwindigkeit entleert.

Der Vorgang des Auffüllens, Durchpumpens des Prüfmediums sowie des Leerpumpens der Zellen wird mit vorgefertigten Mischungen aus Magen- und Darmsaft mit ansteigenden pH-Werten stündlich wiederholt. Es konnte sichergestellt werden, daß der oberhalb des Fällungs-pH-Wertes freigesetzte, ausfallende

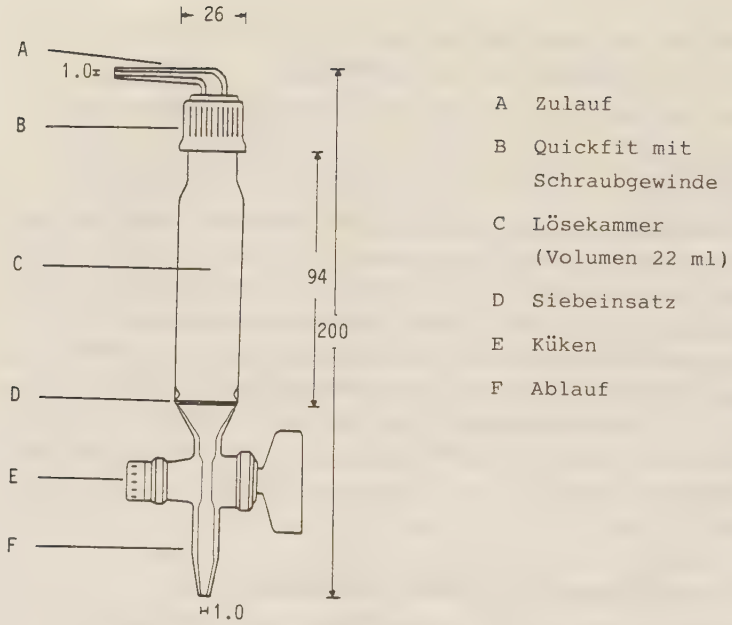


Abb. 68 Durchflußzelle zur Untersuchung von Depot-Arzneiformen mit schwach basischen Wirkstoffen

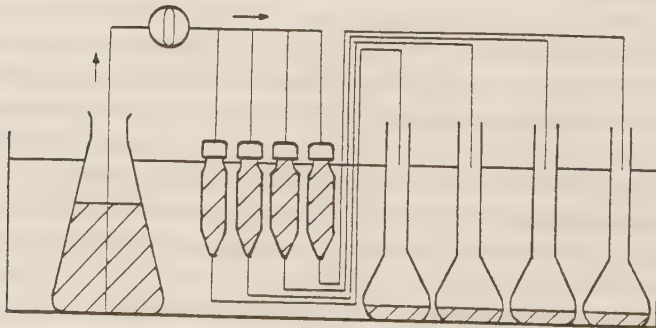


Abb. 69 Versuchsanordnung zur Durchführung von Freisetzungsforschungen für Depot-Arzneiformen mit schwach basischen Wirkstoffen

Arzneistoff durch die Wahl dieser Versuchsbedingungen (Verwendung eines Siebes von ausreichender Durchlässigkeit, Durchflußrichtung von oben nach unten) quantitativ in die Auffanggefäße gelangt. Ab der 3. Stunde, d.h. ab einem pH-Wert von 6,4 der Verdauungsflüssigkeit, mußte das Eluat mit Salzsäure angesäuert werden, um den Wirkstoff zur Gehaltsbestimmung wieder in Lösung zu bringen. Die dabei ausfallenden magensaftresistenten Filmbildner wurden zusammen mit den ebenfalls freigesetzten Trennmitteln abfiltriert.

Die Ermittlung des 100%-Wertes (Gesamtgehalt an Arzneistoff) erfolgt nach Versuchsende durch Rückstandsbestimmung von nicht freigesetztem Wirkstoff. Dazu werden die ausgelaugten Diffusionshüllen bzw. die in der Zelle zurückbleibenden Bestandteile der Arzneiform in Weithals-Erlenmeyerkolben überführt und nach der Zerstörung mit Hilfe eines Ultra-Turrax einer Gehaltsbestimmung unterzogen.

4.5 Vergleichende Bestimmung der Freisetzungsprofile in geschlossenen Systemen

Als Beispiele für geschlossene Freisetzungsmodelle wurden die Paddle-Methode der USP XXI mit 50 UpM und 500 ml Freisetzungsmedium sowie die Schüttelwasserbad-Methode (2) gewählt, die mit 100 ml Jodzahlkolben und 40 ml Prüfvolumen arbeitet. Die Bewegung der Kolben erfolgt im Schüttelwasserbad mit 120 Schwingungen/min und einer Amplitude von 1 cm bei 37°C.

Es wurde wieder das Half-Change-Verfahren mit dem ansteigenden pH-Gradienten nach MÜNZEL zugrundegelegt. Um damit aber auch ausgefallenen Wirkstoff quantitativ erfassen zu können, mußte das ganze Prüfvolumen nach jeweils 1 Stunde durch frische Verdauungsflüssigkeit ersetzt werden. Dazu wurden die Eluate über ein Sieb der Maschenweite 300 µm dekantiert und der Siebrückstand mit dem nächsten Freisetzungsmedium in das Prüfgefäß zurückgewaschen.

Die vergleichende Bestimmung wurde an einer magensaftresistent überzogenen DETMS-Citronensäure-Rezeptur (Charge P 7 in Tab. 11) durchgeführt.

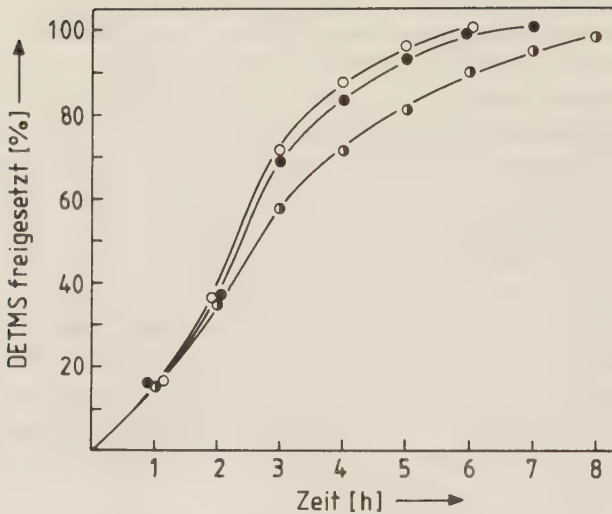


Abb. 70 Einfluß der Untersuchungsmethode auf die Freisetzung von DETMS aus überzogenen Citronensäure-Kristallen (Charge P 7 in Tab. 11)

- Schüttelwasserbad (120 Bewegungen/min)
- Paddle-Methode (50 UpM)
- ◐- Durchflußzelle (150 ml/min)

Wie aus Abb. 70 hervorgeht, zeigen sich während der diffusionskontrollierten Initialfreisetzung keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsmethoden. Mit Erreichen neutraler pH-Werte erhält man dagegen bei den geschlossenen Systemen höhere Abgaberraten, da die stärkere Agitation der Arzneiformen in diesen Prüfsystemen zu einer schnelleren Auflösung der dünn-darmlöslichen Filmbildner führt. Die Freisetzungswerte liegen 10-15% über denen der Durchflußzelle, so daß sich die Retardierungszeit von 8 auf 6 Stunden verkürzt.

Einfluß der Citronensäure auf das pH-Profil

Bei der Freisetzungsprüfung gelangt neben dem Wirkstoff auch die verwendete Säure in die Verdauungsflüssigkeit, so daß der pH-Wert des Prüfmediums vom eingestellten Sollwert abweichen kann. Zur Überprüfung des Citronensäure-Einflusses auf den pH-Verlauf wurden die pH-Werte der Prüflösungen bei den oben beschriebenen Half-Change-Tests nach jeweils 60 Minuten vor dem Wechsel des Freisetzungsmediums gemessen.

Half-Change-Methode	pH-Werte					
Durchflußzelle	1,2	2,2	6,2	6,7	7,1	7,3
Durchflußzelle/Eluat	1,1	2,0	4,4	6,4	7,0	7,3
Paddle-Methode	1,1	2,0	5,8	6,6	7,1	7,3
Schüttelwasserbad	1,1	1,9	2,8	6,0	7,0	7,3
Sollwert	1,2	2,2	6,4	6,8	7,1	7,3
Stunde	1	2	3	4	5	6

Tab. 17 Einfluß der Citronensäure auf die pH-Abweichung vom pH der Prüflösung bei verschiedenen Half-Change-Verfahren zur Freisetzungsprüfung von DETMS aus überzogenen Säurekristallen (Charge P 7 in Tab. 11)

Wie aus Tab. 17 zu entnehmen ist, weicht der pH-Wert in den Durchflußzellen nur während der 3. und der 4. Stunde geringfügig von dem der Prüflösung ab. Durch den Abtransport der Citronensäure in das Eluat liegt der pH-Wert im Auffanggefäß unter dem der eingesetzten Magen-/Darmsaftmischungen.

Größere pH-Verschiebungen im Prüfgefäß erhält man dagegen bei Verwendung von geschlossenen Systemen. Aufgrund des geringen Prüfvolumens von 40 ml wird das pH-Profil bei der Schüttelwasserbad-Methode besonders stark verändert. So wird der Fällungs-pH-Wert von DETMS (6,10) nicht nach 2 Stunden, sondern erst nach 4 Stunden überschritten.

Obwohl bei der Paddle-Methode 500 ml Freisetzungsmedium benutzt werden, läßt sich sogar hier noch der Säureeinfluß während der 3. und 4. Stunde nachweisen.

Ähnliche Verhältnisse dürften deshalb auch für die mit 60 ml Prüflösung arbeitende "Rotating Bottle"-Methode der NF XIV zu erwarten sein.

Die Ansäuerung der Verdauungsflüssigkeiten nach dem pH-Sprung von 2,2 auf 6,4 kann damit für die erhöhte DETMS-Freisetzung in den geschlossenen Systemen mitverantwortlich gemacht werden.

Zusammenfassend besitzt die verwendete Durchflußzelle für die vorliegende Problemstellung folgende Vorteile gegenüber den herkömmlichen Prüfapparaturen:

- Das pH-Profil bleibt während des Half-Change-Testes weitgehend konstant.
- Der freigesetzte, aber ausgefallene Wirkstoff kann quantitativ erfaßt werden.
- Reihenuntersuchungen können mit vergleichsweise geringem Aufwand durchgeführt werden.

V. Analytische Untersuchungsmethoden

1. Spektralphotometrische Messungen

Geräte und Materialien

Spektralphotometer Model 24 mit Recorder Model 1282;
Fa. Beckman Instruments, München
Spektralphotometer Typ 100-40; Fa. Hitachi, Tokio
Küvetten mit 10 und 50 mm Schichttiefe aus Quarzglas;
Fa. Hellma, Müllheim/Baden
Universal-Flaschendispenser Dispensette® Typ VARIABLE 2,0 -
10,0 ml; Fa. Brand, Wertheim/Main
4-(Dimethylamino)-benzaldehyd p.a.; Fa. Merck, Darmstadt
Eisen(III)-chlorid-Hexahydrat p.a.; Fa. Merck, Darmstadt
Schwefelsäure 95 - 97% p.a.; Fa. Merck, Darmstadt

Aufnahme von Eichgeraden

Da bei höheren pH-Werten mit Ausfällungen der schwach basischen Wirkstoffe zu rechnen war und die Gehaltsbestimmungen der beim Half-Change-Test eluierten Fraktionen erst nach Ansäuern auf pH 1,2 durchgeführt wurden, erfolgte die Aufstellung von Eichgeraden in Magensaft USP XXI. Dazu wurden in der Regel 5 Eichlösungen getrennt eingewogen, unter Umständen verdünnt, und die Extinktionen im Absorptionsmaximum gemessen.

Die Meßergebnisse wurden nach Berechnung der Eichwerte auf einem Taschenrechner (HP 11 C; Fa. Hewlett Packard GmbH, Frankfurt) über die Steigung der Eichgeraden ausgewertet.

Im folgenden werden die Meßbedingungen sowie die statistischen Parameter der Regressionsgeraden für die untersuchten Wirkstoffe wiedergegeben.

Fluphenazin-2 HCl

Einwaage (mg/250 ml): 0,5 - 6,0 mg
Meßwellenlänge: 256 nm, 10 mm Küvetten
Steigung der Eichgeraden: 0,23642
Achsenabschnitt: - 0,00111
Korrelationskoeffizient: 0,99993

Trifluoperazin-2 HCl

Einwaage (mg/250 ml): 0,5 - 2,5 mg
Meßwellenlänge: 256 nm, 10 mm Küvette
Steigung der Eichgeraden: 0,24189
Achsenabschnitt: - 0,00092
Korrelationskoeffizient: 0,99999

Vincamin

Einwaage (mg/250 ml): 3 - 30 mg
Meßwellenlänge: 268 nm, 10 mm Küvette
Steigung der Eichgeraden: 0,23358
Achsenabschnitt: - 0,00328
Korrelationskoeffizient: 0,99998

Noscapin-HCl

Einwaage (mg/250 ml): 5 - 50 mg
Meßwellenlänge: 312,5 nm, 10 mm Küvette
Steigung der Eichgeraden: 0,03213
Achsenabschnitt: - 0,00108
Korrelationskoeffizient: 0,99995

Dihydroergotaminmethansulfonat

Einwaage (mg/250 ml):	0,5 - 5,0 mg	
Meßwellenlänge:	279 nm, 50 mm	220 nm, 10 mm
Steigung der Eichgeraden:	0,18422	0,21208
Achsenabschnitt:	- 0,00155	- 0,00062
Korrelationskoeffizient:	0,99994	0,99996

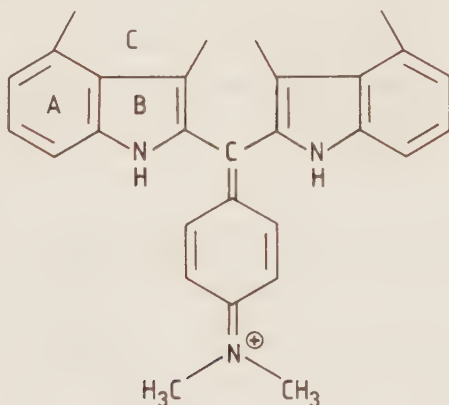
Photometrische Bestimmung von DETMS nach Van Urk (90)

Reagens nach Van Urk (Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung R 6 der Ph. Eur.):

650,0 ml Schwefelsäure werden unter Kühlung vorsichtig in 350,0 ml Wasser eingetragen. In der erkalteten Mischung löst man 1,250 g 4-Dimethylaminobenzaldehyd und fügt 1,00 ml einer 5%-igen Lösung (G/V) von Eisen(III)-chlorid zu. Wird das Reagens kühl und vor Licht geschützt aufbewahrt, ist es mehrere

Monate lang haltbar. Die Herstellung der Lösung erfolgt mindestens 1 Tag vor dessen ersten Gebrauch.

DETMS gibt wie alle Mutterkornalkaloide als Indolderivat mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd in Eisen(III)-haltiger Schwefelsäure eine intensive Blaufärbung (Reaktion nach Van Urk). Die Umsetzung beruht auf einer Kondensation des Aldehyds mit zwei Molekülen Lysergsäure und anschließender Oxidation zu einem blauen Farbstoff (157). Für das Hauptprodukt sei die nachstehende Formel als Beispiel aus der großen Zahl mesomerer Grenzstrukturen wiedergegeben.



Mesomere Grenzformel für das Hauptprodukt der Van Urk-Reaktion

Die Farbreaktion wurde zur Bestimmung der Gehaltseinheitlichkeit bei den Depot-Fertigarzneimitteln sowie zu vergleichenden Stabilitätsuntersuchungen an den hergestellten DETMS-Arzneiformen herangezogen. Zur Bereitung der Probelösungen werden die Arzneiformen mit Mörser und Pistill fein zerrieben und anschließend mit 250,00 ml Magensaft USP XXI 30 Minuten lang unter Lichtschutz extrahiert (Magnetrührer). Man filtriert die unlöslichen Bestandteile ab und verwirft die ersten Anteile des Filtrats. Die Herstellung der Eichlösungen erfolgt ebenfalls in 250,00 ml künstlichem Magensaft.

5,00 ml der zu untersuchenden Lösung werden in Reagensgläser pipettiert und mit Hilfe eines geeigneten Ständers in 20°C warmes Wasser gestellt. Dann läßt man langsam 10,00 ml Van Urk-Reagens zufließen und mischt durch Auf- und Abbewegen eines abgeplatteten Glasstabes. Das Reagensglasgestell wird anschließend in einen Umlaufthermostaten von 25°C gestellt und dort 60 Minuten lang belassen. In gleicher Weise wird eine Blindlösung bereitet, die anstatt der Prüflösung Magensaft USP XXI enthält.

Die Extinktionen der Lösungen werden bei 580 nm und 50 mm Schichtdicke gegen die Blindlösung gemessen. Die Berechnung des Gehalts erfolgt wieder über die Steigung der Eichgeraden, die durch folgende Parameter gekennzeichnet wird:

Einwaage (mg/250 ml): 0,5 - 5,0 mg

Steigung der Eichgerade: 0,19170

Achsenabschnitt: - 0,00415

Korrelationskoeffizient: 0,99986

Die Standardabweichung bei 10-maliger Durchführung der Farb-reaktion an einer 2 mg%-igen Lösung beträgt 0,26%.

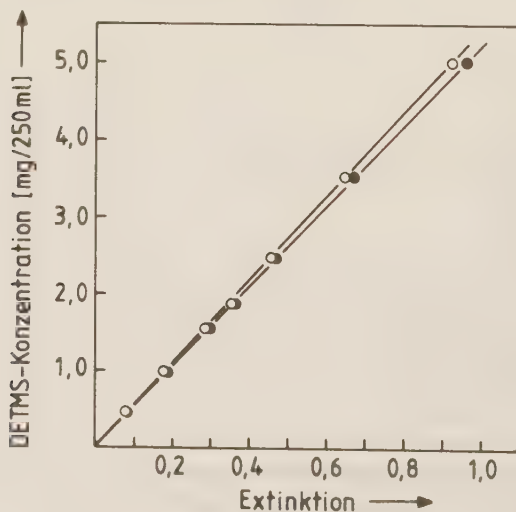


Abb. 71 Eichgeraden der spektralphotometrischen Bestimmung von DETMS nach
 -●- direkter Messung am Absorptionsmaximum
 -○- Umsetzung mit dem Van Urk-Reagens

Wie die vergleichende Darstellung der DETMS-Eichgeraden bei spektralphotometrischer Bestimmung im UV-Bereich und nach Umsetzung mit dem Van Urk-Reagens zeigt (Abb. 71), weist die Farbreaktion nur eine geringfügig höhere Empfindlichkeit für den Wirkstoff auf. Da aber mit ihr ohnehin nur Wertminderungen durch Oxidationsreaktionen erfaßbar sind (158), wurde der Arzneistoff in den Eluatn der Half-Change-Tests direkt am Absorptionsmaximum bestimmt. Die Überprüfung der DETMS-Stabilität während der Freisetzungsprüfung erfolgte stattdessen an drei Proben der Herstellungscharge mit Hilfe einer stabilitätsspezifischen HPLC-Analysenmethode (siehe unten).

2. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung von DETMS

2.1 Geräte und Materialien

HPLC-Analysensystem:

Hochdruckpumpe Model 6000 A, Einspritzblock U6K, Schreiber und Integrator Data Module M 730; alle Geräte Fa. Waters GmbH, Königstein

Variabler UV-Detektor BT 3030; Fa. Biotronic GmbH, Maintal
Hibar®-Fertigsäule mit 4 mm Durchmesser und 250 mm Länge, gefüllt mit Lichrosorb® RP 18 (10 µm); Fa. Merck, Darmstadt
Vorsäule mit 4 mm Durchmesser und 30 mm Länge, trocken gefüllt mit Perisorb® RP 18, 30 - 40 µm; Fa. Merck, Darmstadt

Ganzglasfiltrationsgerät; Fa. Millipore, Bedford/USA
PTFE-Membranfilter 0,5 µm Typ FH; Fa. Millipore, Bedford/USA
Cellulosenitrat-Membranfilter 0,2 µm Typ SM 11307; Fa. Sartorius, Göttingen

Ultraschallbad Sonorex® AK 510; Fa. Bandelin, Berlin
Ultratest®-Bestrahlungseinheit 1 kW mit Zusatzfilter aus Fensterglas; Fa. Heraeus GmbH, Hanau

Acetonitril LiChrosolv®; Fa. Merck, Darmstadt
Triethylamin p.a.; Fa. Fluka GmbH, Neu-Ulm

2.2 Wahl der Analysenbedingungen

Stabilitätsuntersuchungen an hydrierten Mutterkornalkaloiden (122,159-161) haben ergeben, daß Wirkstoffminderungen nicht nur durch Oxidation, sondern auch durch Isomerisierung und Hydrolyse stattfinden können. Die Farbreaktion nach Van Urk ist für eine Qualitätsbeurteilung von DETMS-Arzneiformen zu unspezifisch, da alle Abbauprodukte mit intaktem Lysergsäurerest zu einem blauen Farbstoff reagieren. Mit Hilfe der HPLC und eines basischen Fließmittels ist es dagegen möglich, den intakten Wirkstoff von seinen Zersetzungsprodukten abzutrennen und quantitativ zu erfassen (159,160). Andererseits wird vor der Verwendung dieses Fließmittels gewarnt, da es die Leistungsfähigkeit der Säule angeblich rasch beeinträchtigt (162).

Obwohl ein Arbeitskreis bei der Stabilitätsprüfung von DETMS ohne Basenzusatz auskommt (163), zeigten eigene Untersuchungen, daß der Arzneistoff unvollständig, sehr spät und mit großer Peakbreite eluiert wird.

Der Mobilphase wurde deshalb Triethylamin als basische Substanz zugesetzt, das eine hohe Elutionskraft für den Wirkstoff mit einer geringen Aggressivität gegenüber der Säule vereint.

Zur Bestimmung der notwendigen Amin-Konzentration wurde einer Acetonitril-Wasser-Mischung (4:6) 0,01, 0,05 und 0,1 Mol Triethylamin zugemischt. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

- Bei der Zugabe von Triethylamin entsteht je nach Fließmittelzusammensetzung zwischen 2,0 und 2,5 Minuten ein Störpeak, der die genaue Bestimmung des Arzneistoffes stören kann.
- Der Zusatz von 0,01 Mol Base reicht noch nicht aus, da der Wirkstoff unvollständig eluiert wird. Bei gleicher Einspritzmenge nimmt die Peakfläche allmählich ab, um sich nach etwa 5 Injektionen einem Grenzwert anzunähern. Die Restmenge an DETMS wird erst beim Spülen der Säule abgewaschen.
- 0,05 Mol Triethylamin ergeben eine gleichmäßig gute Elution des Arzneistoffes.

- Der Zusatz von 0,1 Mol verbessert die Empfindlichkeit nicht mehr, verkürzt hingegen die Retentionszeit der Substanz und vergrößert den Störpeak beträchtlich.

Als Mittelweg zwischen genügend hoher Elutionskraft und Schonung der Säule wurde deshalb ein Zusatz von 0,05 Mol Triethylamin gewählt. Um den Arzneistoffpeak vom Störpeak sauber abzutrennen mußte der Wasseranteil im Fließmittel noch etwas erhöht und damit die Retentionszeit von DETMS geringfügig verlängert werden.

Die Bestimmung wurde mit folgenden chromatographischen Bedingungen durchgeführt:

Stationäre Phase: LiChrosorb® RP 18, 10 µm und Vorsäule,
gefüllt mit Perisorb® RP 18, 30 - 40 µm

Mobile Phase: Acetonitril-Wasser-Triethylamin = 60:135:1 (G/G/G)

Säulenvordruck: 1500 - 2000 psi

Durchflußrate: 2,0 ml/min

Wellenlänge: 280 nm

Empfindlichkeit: 0,01 - 0,04 absorption units full scale (a.u.f.s.)

Schreibergeschwindigkeit: 1 cm/min

Einspritzvolumen: 50 - 100 µl

Standardkonzentration: 0,1 - 2 mg%

Methodenfehler: ±0,3 - 1,1% (rel. Standardabweichung)

Durchführung der Bestimmung

Zur Herstellung des Fließmittels wurde das Wasser über Cellulosenitrat-Membranfilter, das Acetonitril über PTFE-Membranfilter filtriert. Nach Vereinigung der Phasen wurde das Triethylamin zugesetzt und 30 Minuten im Ultraschallbad entgast.

Die quantitative Bestimmung von DETMS erfolgte über den Integrator nach der Methode des externen Standards durch je fünfmalige Injektion von Standardlösungen sowie Einpunktteichung und Calibrierung, die Auswertung der Meßsignale über eine Peakflächenbestimmung.

Bei den Stabilitätsuntersuchungen handelt es sich um Mittelwerte aus 2 x 3 Bestimmungen, bei den Ergebnissen der Freisetzungsprüfungen liegen jeweils Dreifachbestimmungen zugrunde.

Nach der Analyse von 10 Proben wurde durch erneute fünfmalige Standardinjektion recalibriert.

Die vergleichende Gehaltsbestimmung des Wirkstoffes in den Eluaten der Half-Change-Tests über Spektralphotometrie und HPLC ergab eine gute Übereinstimmung der Meßergebnisse. Die Unterschiede in den DETMS-Abgabewerten lagen im Rahmen der Analysenfehler und betrugen in der Regel 1 - 3%, in Einzelfällen bis zu 5%.

2.3 Überprüfung der Analysenmethode durch Streßstabilitätsversuche

Da keine Vergleichssubstanzen der Abbauprodukte von DETMS (Aci-Dihydroergotamin, Dihydrolysergsäure, Dihydrolysergsäureamid) zur Verfügung standen, sollte durch extreme Belastung des Wirkstoffes untersucht werden, ob die Analysenmethode stabilitätsspezifisch ist und Abbauprodukte im Chromatogramm nachweisbar sind.

Hydrolytische Zersetzung von DETMS

Zur Beschleunigung der Hydrolyse wurde eine 1 mg%-ige wäßrige Lösung von DETMS im Wasserbad bei 80°C 5 Stunden lang erhitzt und anschließend der HPLC-Analyse unterzogen.

In Abb. 72 sind die Chromatogramme von unbehandelten sowie von erhitzten Lösungen dargestellt. Nach einstündiger Hitzebehandlung erscheinen mit der Fließmittelfront zwei Substanzen, die man als Hydrolyseprodukte bezeichnen kann. In gleicher Weise wie der Gehalt an DETMS auf 81% nach dreistündiger Hitzeeinwirkung zurückgeht (siehe auch Abb. 73), nimmt der Anteil eines Hydrolyseproduktes zu. Die Zersetzung von DETMS in wäßriger Lösung kann also mit dieser Analysenmethode nachgewiesen werden.

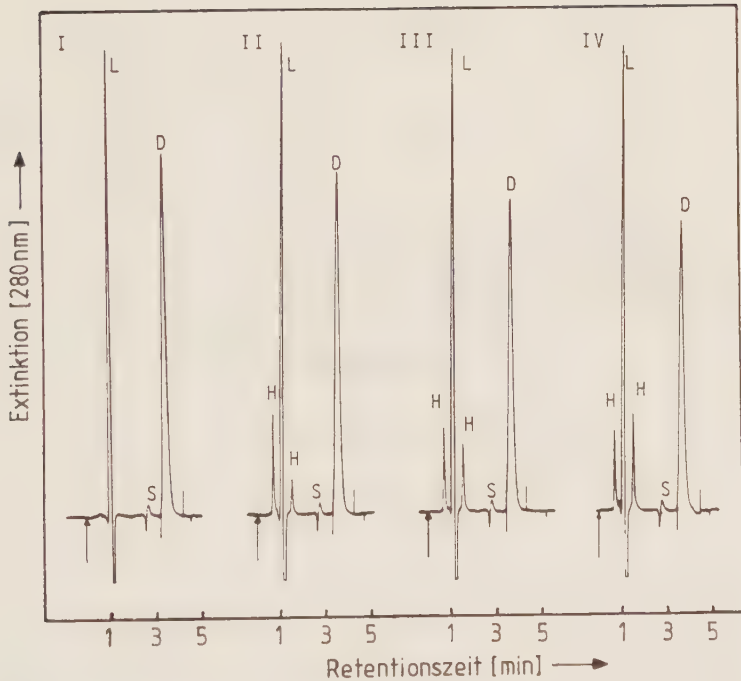


Abb. 72 HPLC-Bestimmung von DETMS neben seinen Hydrolyseprodukten in Abhängigkeit von der Belastungsdauer

I	Referenzsubstanz	H = Hydrolyseprodukt
II	1 Stunde erhitzt	L = Lösungsmittelpeak
III	2 Stunden erhitzt	S = Störpeak
IV	3 Stunden erhitzt	D = DETMS

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Einfluß von trockener Hitze auf die Stabilität von DETMS untersucht. Hierzu wurde die Substanz 1 Woche lang bei 100°C gehalten und nach jeweils 1, 3, 5 und 7 Tagen auf Gehaltsabnahme geprüft. Dabei konnte auch nach 7 Tagen keine signifikante Zersetzung des Arzneistoffes festgestellt werden.

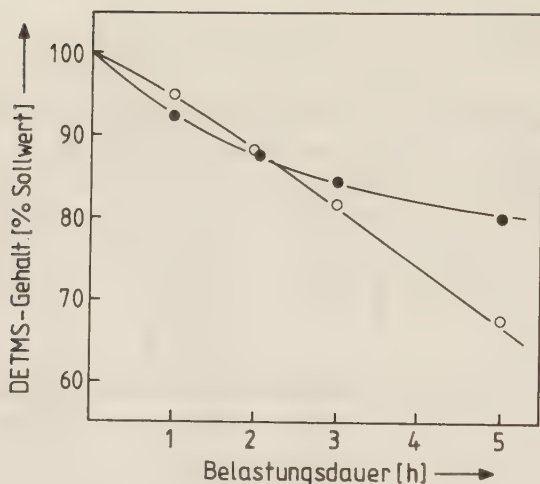
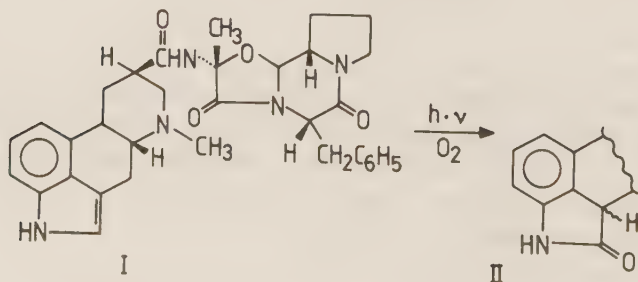


Abb. 73 Einfluß der Belastungsdauer auf die Zersetzung von DETMS-Lösungen durch Hitze und Licht

-○- Hydrolytische Zersetzung (80°C)
 -●- Lichtinduzierte Zersetzung

Lichtinduzierte Zersetzung von DETMS

Die Belichtung wäßriger Lösungen von DETMS führt zu Zersetzungsprodukten, die die Van Urk-Reaktion nicht mehr geben. Dabei handelt es sich primär um einen photooxidativen Abbau (123), da als Hauptprodukt ein zum Stickstoff des Indolrings α -ständiges Oxoderivat identifiziert werden konnte.



Photooxidation des Dihydroergotamins(I) zum α -Oxoderivat(II)

Zur Beschleunigung der Zersetzungsreaktion wurde eine in Magensaft gelöste DETMS-Probe (2 mg%) in der Ultratest®-Bestrahlungseinheit unter folgenden Bedingungen belichtet:

Strahlerleistung: 400 Watt

Probengefäß: 10 mm Küvetten QS

Abstand der Probe vom Strahler: 500 mm

Prüfkammertemperatur: 24°C

Wie aus Abb. 73 hervorgeht, erleidet die DETMS-Lösung innerhalb von 5 Stunden Belichtungsdauer einen Konzentrationsverlust von 20%. Obwohl im HPLC-Chromatogramm keine Zersetzungsprodukte auftreten, lassen sich lichtinduzierte Abbauvorgänge mit dieser Analysenmethode verfolgen.

D. Z u s a m m e n f a s s u n g

Gegenstand der vorliegenden Arbeit waren pharmazeutisch-technologische und analytische Untersuchungen zur Herstellung und Prüfung von Depot-Arzneiformen mit schwach basischen Wirkstoffen.

Dazu wurden Mikrotabletten, Formgranulate und imprägnierte Arzneistoffträger mit unlöslichen und magensaftresistenten Filmbildnern überzogen und deren verzögerte Arzneistoffabgabe mit Hilfe einer Durchflußzelle überprüft.

In diesem Zusammenhang wurde der Frage nachgegangen, in welchem Ausmaß Filmbestandteile (Gegenklebemittel, Weichmacher) die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes beeinflussen können.

In die Arbeiten wurden Qualitätsprüfungen von Depot-Fertigarzneimitteln der untersuchten Arzneistoffe einbezogen. Zur Beurteilung der Lagerstabilität von Diffusions-Arzneiformen mußten überzogene Mikrotabletten und Pellets über 2 bzw. 3 Jahre eingelagert und auf Veränderungen im Freisetungsverhalten kontrolliert werden.

Ein weiterer Teil der Untersuchungen galt der Löslichkeitsverbesserung einer schwachen Base durch hydrotrope Stoffzusätze, die zur Entwicklung einer schnell freisetzenden Tablettenrezeptur führte.

Im wesentlichen ergaben sich dabei folgende Befunde:

1. Die schwach basischen Wirkstoffe Fluphenazin-2 HCl, Trifluoperazin-2 HCl, Vincamin und Dihydroergotaminmethansulfonat (DETMS) weisen bei der Freisetzung aus Diffusions-Arzneiformen im ansteigenden pH-Milieu der Verdauungsflüssigkeiten Probleme auf. Überschreitet der pH-Wert des Prüfmediums den Fällungs-pH-Wert des Arzneistoffes, fällt die schlechter lösliche freie Base innerhalb der Arzneiform aus. Da der unlösliche Wirkstoff nicht mehr durch den Filmüberzug diffundieren kann, ist dieser Teil der Arzneistoffdosis nicht pharmazeutisch verfügbar.

Hinweise für derartige Verfügbarkeitsprobleme liefern der pK_a -Wert, der Trübungs-pH-Wert sowie das Löslichkeits-pH-Profil der Substanz. Letzteres besitzt hierbei die größte Aussagekraft, weil bereits deutlich vor Erreichen des pK_a - oder Trübungs-pH-Wertes Ausfällungen des Wirkstoffes eintreten können (Bsp.: DETMS).

2. Eine vollständige Freisetzung aus Diffusions-Arzneiformen konnte bei den Phenothiazin-Derivaten und Vincamin durch den Zusatz von Bernsteinsäure zur Tablettiermasse erreicht werden. Die Säure hält dabei den pH-Wert innerhalb der Diffusionshülle unterhalb des Fällungs-pH-Wertes der Substanz, so daß der Arzneistoff auch im neutralen Milieu den Überzug passieren kann.

Da aber die ursprünglich saure Wirkstofflösung nach Verlassen der Arzneiform durch das neutrale Prüfmedium abgepuffert wird, fällt der freigesetzte Arzneistoff in der Prüfapparatur erneut aus. Die Erfassung dieser Präzipitate konnte mit Hilfe einer Durchflußzelle, deren Strömungsrichtung der Schwerkraft folgt und deren Probenraum durch ein feinmaschiges Sieb anstelle der üblichen Fritten begrenzt wird, sichergestellt werden.

3. Die Durchlässigkeit der verwendeten Diffusionsfilme auf Polymethacrylatbasis ist von den zugesetzten Filmbestandteilen abhängig. Dies trifft besonders für die Gegenklebmittel zu, die mit zunehmender Konzentration die Permeabilität des Überzuges herabsetzen. Am Beispiel von Noscapin-Diffusionstabletten konnte gezeigt werden, daß Magnesiumstearat infolge seiner großen Lipophilie die Initialfreisetzung des Wirkstoffes stark vermindert ohne jedoch die Gesamtfreisetzungsrate zu verändern.

Während die Konzentration des Weichmachers im untersuchten Bereich von 5 - 20% die Arzneistoffdiffusion nur bei sehr hohen Filmdicken beeinflusst, führen unterschiedliche Weichmachertypen zu größeren Verschiebungen der Freigabeprofile. Im Hinblick auf eine möglichst hohe Gesamtfreisetzung des Wirkstoffes ergaben sich für die Phthalsäureester leichte

Vorteile, obwohl gerade bei Verwendung von Dibutylphthalat eine Verzögerung der Initialabgabe zu beobachten war. Eine Beziehung zwischen der Wasserlöslichkeit der Weichmacher und der Diffusionsgeschwindigkeit von Noscapin war nicht nachzuweisen.

4. Die Verbesserung der Wirkstoffabgabe durch den Zusatz von Bernsteinsäure konnte auch bei der Herstellung von Vincamin-Pellets auf der Basis von Formgranulaten verwirklicht werden. Unter Verwendung von Hartparaffin als plastifizierendes Gleit- und Bindemittel erhält man dabei zunächst Granulatstränge, die als Pelletrohmasse durch geeignete Desagglomerationsverfahren, beispielsweise im Erweka-Feuchtgranulierer, zu Pellets gebrochen werden. Wird die Bernsteinsäure im 8-fachen Überschuß zu Vincamin eingesetzt erhält man bei einer Schichtdicke von 28 μm eines Polymethacrylat-Diffusionsfilmes RS eine Retardierungsdauer über 8 Stunden mit 95% Gesamtfreisetzung.
5. Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von Diffusions- Arzneiformen mit schwach basischen Arzneistoffen besteht im direkten Einsatz von Säurekristallen als Arzneiträger. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in einem geringeren Arbeitsaufwand, da die Imprägnierung und Retardierung der Kristalle nacheinander im Wirbelschichtgerät durchgeführt werden kann. Bedingt durch Verluste beim Aufsprühen der Wirkstofflösung liegt der Arzneistoffgehalt der imprägnierten Kristalle um 3 - 5% unter dem Sollwert. Diese Unterdosierung kann mit einer entsprechend höher konzentrierten Imprägnierlösung ausgeglichen werden.
6. Das Prinzip der Freisetzungverbesserung schwacher Basen durch Bernsteinsäure-Zusatz war bei dem Wirkstoff DETMS nicht mehr anwendbar. Da die Ausfällung des Arzneistoffes bereits ab $\text{pH} = 3$ einsetzt, reicht die Acidität der Säure nicht mehr aus, um den Wirkstoff für die Diffusion in Lösung zu halten. Es mußten deshalb stärkere Säuren wie die Wein- oder Citronensäure als Arzneistoffträger benutzt werden, um eine pH-unabhängige Arzneistoffabgabe zu gewähr-

leisten. Mit ihnen lassen sich Gesamtfreisetzungs-raten von 80 - 90% erzielen.

Wegen der guten Wasserlöslichkeit dieser Säuren sind zur Retardierung höhere Filmkonzentrationen erforderlich als beim Überziehen von Bernsteinsäurekristallen.

7. Die Freisetzung der gesamten DETMS-Menge aus der Arzneiform konnte durch den Einsatz magensaftresistenter Filmbildner erreicht werden. Der Zusatz des leichterlöslichen Polymethacrylatfilmes L zum unlöslichen Typ RS im Verhältnis von 1:1 führte noch zu keiner Verbesserung der Gesamt-abgaberate.

Bei alleiniger Verwendung von Polymethacrylat Typ L mußten hohe Weichmacherkonzentrationen zugesetzt werden, um die erforderlichen Lackauftragungsmengen für die Retardierung in Grenzen zu halten. Eine große Bedeutung kommt dabei der Löslichkeit des verwendeten Weichmachers zu: Mit hydrophilen Substanzen (z.B. Triacetin) kann im Konzentrationsbereich von 60 - 100% die Wirkstoffabgabe nicht verzögert werden, während lipophile Stoffe (z.B. Dibutylphthalat) die Auflösung des Filmbildners erschweren. Bei Einsatz von Acetyltriethylcitrat, das in dieser Beziehung eine Mittelstellung einnimmt, war sowohl ein ausreichender Retard-effekt wie auch ein vollständiger Zerfall des Filmes zu erzielen.

Wegen der größeren Elastizität des Filmbildners Hydroxypropylmethylcellulosephthalat erwies sich bei dessen Verarbeitung der Weichmacher-Zusatz als unproblematisch. Ein 10%-iger Überzug von HP 55 mit 20% Acetyltriethylcitrat und 50% Talcum ergab eine vollständige DETMS-Freisetzungsrate innerhalb von 7 Stunden.

Da der Wirkstoff während der Herstellung der Depot-Formulierung zu etwa 5% abgebaut wird, ist zusammen mit den Imprägnierverlusten ein Herstellungszuschlag von 10% zu veranschlagen.

8. Die Löslichkeit von DETMS im neutralen pH-Bereich läßt sich durch Zusatz von Polyvinylpyrrolidon als hydrotropem Lösungsvermittler verbessern.

Ein geeignetes Verfahren zur Herstellung von Einbettungen des Wirkstoffes in die Polymermatrix ist die Sprühtrocknung einer gemeinsamen Lösung, zumal das anfallende Produkt direkt zu Tabletten weiterverarbeitet werden kann. Mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie und der Röntgendiffraktometrie konnte der amorphe Charakter der Sprühprodukte nachgewiesen werden, der für die erhöhte Auflösungsgeschwindigkeit verantwortlich gemacht wird.

Unter dem Gesichtspunkt der Weiterverarbeitung und der Lagerstabilität zeigte die Einbettung mit 9-fachem PVP-Überschuß die besten Eigenschaften.

Die Verwendung von DETMS-Sprüheinbettungen in Diffusions-Mikrotabletten führte dagegen zu keiner pH-unabhängigen Freisetzung des Wirkstoffes im Half-Change-Test.

9. Die Untersuchung der pharmazeutischen Verfügbarkeit von 19 Depot-Fertigarzneimitteln in der verwendeten Durchflußzelle bestätigte die Freisetzungsprobleme bei schwach basischen Wirkstoffen. Eine vollständige Arzneistoffabgabe war innerhalb des Prüfzeitraums lediglich bei 5 Präparaten festzustellen, von denen wiederum nur eines (DETMS-Präparat B) den Wirkstoff gleichmäßig über 5 Stunden freisetzte. Bei 3 dieser 5 Arzneimittel (DETMS-Präparate F, G und I) war ein stufenförmiges Freigabeprofil zu beobachten, während das Vincamin-Präparat F bereits nach 2 Stunden 90% seiner Arzneistoffmenge freigesetzt hatte.

Die Abgabe der gesamten Wirkstoffdosis war in jedem Fall an den Zerfall der Arzneiform gebunden. Bei Fertig-Arzneimitteln mit formstabilem Depotkörper konnte nach Überschreiten des jeweiligen Fällungs-pH-Wertes nur mehr wenig Arzneistoff in den Eluatens des in vitro-Tests nachgewiesen werden.

Die an die Einheitlichkeit des Gehalts gestellten Anforderungen der USP XXI wurden nur von dem Fluphenazin-Dragee nicht erfüllt. Die DETMS-Präparate zeigten sowohl bei der

Gleichförmigkeit des Gewichtes wie der Einzeldosierungs-
genauigkeit gute Übereinstimmung mit den Kriterien der
Arzneibücher.

10. Bei der Überprüfung der Freisetzungstabilität von Diffu-
sions-Arzneiformen konnte innerhalb eines Zeitraums von
2 - 3 Jahren eine generelle Zunahme der Arzneistofffrei-
setzung beobachtet werden. Die Steigerung ist während der
Initialphase stärker ausgeprägt und beträgt bei den säure-
haltigen Diffusions-Tabletten 10 - 15%, bei den Diffusions-
Pellets 20 - 25%.

Die Verbesserung der Gesamtfreisetzung schwach basischer
Opiumalkaloide durch Zusatz organischer Säuren bleibt bei
Lagerung erhalten.

E. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) THOMA, K.
Österr. Apoth. Ztg. 36, 365 (1982)
- (2) THOMA, K.
Biopharmazie der Tabletten- und Kapselpräparate,
Frankfurt/Main 1976
- (3) SPEISER, P.
Schriftenreihe der Bundesapothekerkammer zur wissen-
schaftlichen Fortbildung, Weiße Reihe, Band III,
163 (1973)
- (4) LIST, P.H.
Arzneiformenlehre, 4. Aufl., Stuttgart 1985
- (5) MÜNZEL, K.
Dtsch. Apoth. Ztg. 104, 797 (1964)
- (6) RITSCHER, W.A.
Die Tablette, Editio Cantor, Aulendorf 1966
- (7) RITSCHER, W.A.
Angewandte Biopharmazie, Stuttgart 1976
- (8) LIPPOLD, B.C.
Schriftenreihe der Bundesapothekerkammer zur wissen-
schaftlichen Fortbildung, Gelbe Reihe, Band VI,
35 (1978)
- (9) MÜLLER, F.
Arzneim.-Forsch. 26, 115 (1976)
- (10) HÄNSELNANN, B. und R. VOIGT
Pharmazie 26, 57 (1971)
- (11) MÜLLER-LITNER, S.A. und A.L. BLUM
New Engl. J. Med. 304, 1365 (1981)
- (12) SJÖGREN, J. und C. BOGENTOFT
Optimization in Drug Delivery
Munksgaard, Copenhagen 1982
- (13) BECHGAARD, H.
Acta Pharm. Technol. 28, 149 (1982)

- (14) CASEY, D.L., R.M. BEIHN, F.A. DIGENIS und M.B. SHAMBHU
J. Pharm. Sci. 65, 1412 (1976)
- (15) BECHGAARD, H. und K. LADEFOGED
J. Pharm. Pharmacol. 30, 690 (1978)
- (16) GALEONE, M., L. NIZZOLA, D. CACIOLI und G. MOISE
Curr. Ther. Res. 29, 217 (1981)
- (17) THOMA, K. und T. ZIMMER
Publikation in Vorbereitung
- (18) THOMA, K., H. MOELLER und D. STEINBACH
Pharm. Ztg. 126, 326 (1981)
- (19) THOMA, K., H. MOELLER und D. STEINBACH
Pharm. Ztg. 126, 1231 (1981)
- (20) STEINBACH, D. und H. MOELLER
Pharm. Ztg. 122, 2067 (1977)
- (21) STEINBACH, D. und H. MOELLER
Pharm. Ztg. 123, 475 (1978)
- (22) STEINBACH, D. und H. MOELLER
Pharm. Ztg. 124, 151 (1979)
- (23) ERMER, E.
Pharm. Ztg. 123, 1289 (1978)
- (24) THOMA, K., H. MOELLER und D. STEINBACH
Pharm. Ztg. 125, 2073 (1980)
- (25) MICHAILOWA, D., D. NAPLATANOVA, P. SLAVTSHEV und
L. TOMASSINI
Pharmazie 33, 212 (1978)
- (26) CHOWHAN, Z.T., A.A. AMARO und L.-H. CHI
Drug Dev. Ind. Pharm. 8, 713 (1982)
- (27) ANDERSON, W. und S.A.M. ABDEL-AZIZ
J. Pharm. Pharmacol. 28, Suppl. 22P (1976)
- (28) THOMA, K.
Pharmazie 36, 185 (1981)
- (29) THOMA, K. und R. OSCHMANN
Publikation in Vorbereitung

- (30) VENTOURAS, K. und P. BURI
Pharm. Acta Helv. 53, 314 (1978)
- (31) SORBY, D.L., E.M. PLEIN und J.D. BENMAMAN
J. Pharm. Sci. 55, 785 (1966)
- (32) PERSSON, B.A.
Acta Pharm. Suec. 5, 335 (1968)
- (33) MURTHY, K.S. und G. ZOGRAFI
J. Pharm. Sci. 59, 1281 (1970)
- (34) GREEN, A.L.
J. Pharm. Pharmacol. 19, 10 (1967)
- (35) Wissenschaftliche Broschüre der Fa. Byk Gulden,
Konstanz
- (36) AVERY, G.S.
Drug Treatment, Littleton, Ma. 1976
- (37) THE BRITISH PHARMACOPOEIA 1980
London Her Majesty's Stationary Office, 1980
- (38) SCHMALZING, G. und U. BREYER
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 293, Suppl.
- (39) MIDHA, K.K., E.M. HAWES, E.D. KORCHINSKI, J.W. HUBBARD,
G. MCKAY, J.K. COOPER und R.M.H. ROSCOE
Biopharm. Drug Dispos. 5, 25 (1984)
- (40) MIDHA, K.K., E.D. KORCHINSKY, R.M.H. ROSCOE, E.M. HAWES,
J.K. COOPER und G. MCKAY
J. Pharm. Sci. 73, 261 (1984)
- (41) THOMA, K. und K. ALBERT
Pharm. Acta Helv. 55, 8 (1980)
- (42) Merck Index, 10. Aufl.
Rahway, N.J./USA, 1983
- (43) FIEDLER, H.P.
Lexikon der Hilfsstoffe, 2. Aufl., Aulendorf 1981
- (44) LEHMANN, K. und D. DREHER
Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 2, 31 (1981)
- (45) SCHLITTLER, E. und A. FURLENMAIER
Helv. Chim. Acta 36, 2017 (1953)

- (46) SIEGERS, C.P., H. IVEN und O. STRUBELT
Arzneim.-Forsch. 27(I), 1271 (1977)
- (47) VENTOURAS, K., P. SCHULZ, E. DOELKER, J. BOUCHERAT
und P. BURI
Pharm. Acta Helv. 51, 334 (1976)
- (48) MILLART, H., D. LAMIABLE, G. HOUIN, M. PLAT, H. CHOISY
und J.P. TILLEMENT
Int. J. Clin. Pharm. 21, 581 (1983)
- (49) HOUDET, A.
Franz. Patent Nr. 2253507
- (50) CORVI MORA, E.
Dtsch. Offenlegungsschrift DE-OS 2707763
- (51) KHANNA, S.C.
Eur. Patentanmeldung Veröffl.-Nr. 0042818
- (52) CORNEILLE, G.
Franz. Demande de Brevet d'invention N° 7601947
- (53) SCHMIDT, P. und J. PROCHAZKA
APV-Inf.-Dienst 22, 227 (1976)
- (54) PIETSCH, W.
APV-Inf.-Dienst 19, 147 (1973)
- (55) MOELLER, H.
Pharm. Ztg. 125, 1105 (1980)
- (56) Wissenschaftliche Broschüre der Fa. Karlspharma,
Karlsruhe
- (57) SCHMIDT, P. und J. PROCHAZKA
Pharm. Ind. 38, 921 (1976)
- (58) BÖHRER, J., J. PROCHAZKA und P. SCHMIDT
Dtsch. Apoth. Ztg. 119, 1406 (1979)
- (59) THOMA, K. und R. GRÖNING
Arch. Pharm. 309, 337 (1976)
- (60) KASSEM, A.A., A.A. BADAWY, A.A. EL-SAYED und
G.M. EL-MAHROUK
Pharm. Ind. 40, 396 (1978)

- (61) GRUBER, P., J. SCHMID; H. LECHNER und E. BAUER
Eur. Patentanmeldung Veröffl.-Nr. 0069259
- (62) SADO, P.A., R. LE VERGE und J.P. DEVISSAGUET
La Vie Médicale 4, 311 (1980)
- (63) STEINBACH, D. und H. MOELLER
Pharm. Ztg. 122, 2067 (1977)
- (64) STEINBACH, D., E. WEBER, W. STÜBER, H. MOELLER und
C. PIPER
Pharm. Ztg. 125, 351 (1980)
- (65) SPECKER, M., K. WEIHGOLD, J. KAPPLER und A. KLIMKE
Dtsch. Apoth. Ztg. 118, 1 (1978)
- (66) BURI, P., E. DOELKER und J. BOUCHERAT
Schweiz. Rundsch. Med./Prax. 70, 1310 (1981)
- (67) SPITAEL, J. und R. KINGET
Pharm. Acta Helv. 55, 157 (1980)
- (68) TAMBA VEMBA, J. GILLARD und M. ROLLAND
Pharm. Acta Helv. 55, 65 (1980)
- (69) OSTERWALD, H. und K.H. BAUER
Acta Pharm. Technol. 26, 201 (1980)
- (70) Firmeninformation über Eudragit®-Retardlacke,
Fa. Röhm Pharma, Darmstadt
- (71) BAYER, K., M. SOLIVA und P. SPEISER
Pharm. Ind. 34, 483 (1972)
- (72) LEHMANN, K.
Pharm. Ind. 29, 396 (1967)
- (73) KORSATKO, W. und B. WABNEGG
Pharmazie 38, 608 (1983)
- (74) OSTERWALD, H., C.D. EISENBACH und K.H. BAUER
Acta Pharm. Technol. 28, 34 (1982)
- (75) PATT, L. und V. HARTMANN
Pharm. Ind. 38, 902 (1976)
- (76) AELLIG, W.H. und E. NUESCH
Int. J. Clin. Pharmacol. 15, 106 (1977)

- (77) BOBIK, A., G. JENNINGS, H. SKEWS, M. ESTER und A. MCLEAN
Clin. Pharmacol. Ther. 30, 673 (1981)
- (78) LITTLE, P.J., G.L. JENNINGS, H. SKEWS und A. BOBIK
Brit. J. Clin. Pharmacol. 13, 785 (1982)
- (79) NIMMERFALL, F. und J. ROSENTHALER
J. Pharmacokinet. Biopharm. 4, 57 (1976)
- (80) AELLIG, W.H.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 26, 239 (1984)
- (81) HILKE, H., J. KANTO, R. MÄNTYLÄ, T. KLEIMOLA und
E. SYVÄLAHTI
Acta Anaesth. Scand. 22, 215 (1978a)
- (82) KANTO, J., H. ALLONEN, K. KOULU, R. LAMMINTAUSTA,
R. MÄNTYLÄ, T. KLEIMOLA und T. SIIRTOLA
Int. J. Clin. Pharmacol. 19, 127 (1981)
- (83) MAULDING, H.V. und M.A. ZOGLIO
J. Pharm. Sci. 59, 700 (1970)
- (84) CHIOU, W.L. und S. RIEGELMAN
J. Pharm. Sci. 60, 1281 (1971)
- (85) MERCKLE, H.P.
Pharm. Ind. 42, 1009 (1980)
- (86) ROHDEWALD, P.
Pharm. Ztg. 116, 673 (1971)
- (87) KROWCZYNSKI, L.
Pharmazie 37, 79 (1982)
- (88) HOFMANN, A.
Pharm. Weekbl. 100, 1265 (1965)
- (89) KÖHNE; H.
Dtsch. Apoth. Ztg. 116, 1884 (1976)
- (90) VAN URK, H.W.
Pharm. Weekbl. 66, 473 (1929)
- (91) THOMA, K., E. ULLMANN und P. MOHRSCHULZ
Arch. Pharm. 311, 205 (1978)

- (92) VOIGT; R., H.H. SCHULTZE und S. KEIPERT
Pharmazie 31, 863 (1976)
- (93) NÜRNBERG, E.
Pharm. Ind. 38, 74 (1976)
- (94) FRÖMMING, K.H., B. SIMONS, J. HAASE und R. HOSEMANN
Pharm. Ind. 40, 967 (1978)
- (95) FRÖMMING, K.H., K. KREUSCHNER, R. HOSEMANN und J. HAASE
Acta Pharm. Technol. 26, 69 (1980)
- (96) HIGUCHI, T.
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 47, 657 (1958)
- (97) KUHNERT-BRANDSTÄTTER, M.
APV-Inf.-Dienst 19, 73 (1973)
- (98) JUNGINGER, H.
Pharm. Ind. 39, 68 (1977)
- (99) SIMONELLI, A.P., S.C. MEHTA und W.I. HIGUCHI
J. Pharm. Sci. 59, 633 (1970)
- (100) KALA, H. und J. TRAUE
Acta Pharm. Technol. 29, 29 (1983)
- (101) SUGIMOTO, I., A. KUCHIKI und H. NAKAGAWA
Chem. Pharm. Bull. 29, 1715 (1981)
- (102) SUGIMOTO, I., A. KUCHIKI, H. NAKAGAWA, K. TOHGO,
S. KONDO, I. IWANE und K. TAKAHASHI
Drug. Dev. Ind. Pharm. 6, 137 (1980)
- (103) HERZFELDT, C.D. und R. BREHM
Pharmazie 38, 204 (1983)
- (104) BOGDANOVA, SV.V., N.G. LAMBOV und E.C. MINKOV
Pharm. Ind. 45, 1011 (1983)
- (105) STUPAK, E.I. und T.R. BATES
J. Pharm. Sci. 61, 400 (1972)
- (106) STUPAK, E.I. und T.R. BATES
J. Pharm. Sci. 62, 1806 (1973)
- (107) SVOBODA, G.H., M.J. SWEENEY und W.D. WALKLING
J. Pharm. Sci. 60, 333 (1971)

- (108) SEKIKAWA, H., N. FUKUDA, M. TAKADA, K. OHTANI,
T. ARITA und M. NAKANO
Chem. Pharm. Bull. 31, 1350 (1983)
- (109) BERDE, B., A. CERLETTI, H. DENGLER und M.A. ZOGLIO
Background to Migraine, Heinemann, London 1970
- (110) FRANZ, J.M. und J.P. VONDERSCHER
J. Pharm. Pharmacol. 33, 565 (1981)
- (111) KORTÜM, G., W. VOGEL und K. ANDRUSSOW
Dissociation Constants of Organic Acids in Aqueous
Solution, London 1961
- (112) VENTOURAS, K., J. BOUCHERAT und P. BURI
Pharm. Acta Helv. 52, 119 (1977)
- (113) DONBROW, M. und M. FRIEDMAN
J. Pharm. Pharmacol. 27, 633 (1975)
- (114) DONBROW, M. und Y. SAMUELOV
J. Pharm. Pharmacol. 32, 463 (1980)
- (115) FÖRSTER, H.
Dissertation Düsseldorf 1981
- (116) SGOLL, G.
Dissertation München 1979
- (117) STRICKER, H., B. FREUND, H. HARWALIK, K.L. ROMINGER,
S. DARDA, V. HASELBARTH, D. ARNDTS, W.D. BECHTEL,
G. BOZLER, R. BRICKL und P. GRUBER
UK Pat. Appl. GB 2025227
- (118) Firmeninformation über Eudragit® L und S
Fa. Röhm Pharma, Weiterstadt 1979
- (119) SHINETSU CHEM. CORP.
Technical Bulletin of HPMCP, Tokyo 1979-81
- (120) ARMAND, H., R. SEGONDS und P. LOTTEAU
Franz. Pat. Fr. Demande FR 2,453,640
- (121) DARBEAU, D.
Franz. Pat. Fr. Demande 2,477,015

- (122) HARTMANN, V., G. SCHNABEL und H.-J. OHLRICH
Arzneim.-Forsch. 27(II), 2276 (1977)
- (123) AUTERHOFF, H. und A. WALTER
Dtsch. Apoth. Ztg. 115, 1931 (1975)
- (124) TOMASSINI, L., M. GOSCHKARJAN, K. RADEVA und V. ANDONOVA
Farmazie 30, 779 (1975)
- (125) LIST, P.H. und G. LAUN
Pharm. Ind. 42, 399 (1980)
- (126) LIST, P.H. und G. KASSIS
Acta Pharm. Technol. 28, 21 (1982)
- (127) KOLBE, J. und P.H. LIST
Pharm. Ind. 44, 619 (1982)
- (128) HENGSTMANN, J.H., R. HENGSTMANN, S. SCHWONZEN und
H.J. DENGLER
Eur. J. Clin. Pharmacol. 22, 463 (1982)
- (129) THOMA, K. und R. SPENGLER
Pharm. Ztg. 122, 1973 (1977)
- (130) STEINIGEN, M. und B. BRÜNE
Pharm. Ztg. 122, 1978 (1977)
- (131) ERMER, E.
Pharm. Ztg. 123, 1289 (1978)
- (132) CARSTENSEN, J.T., M. OSADCA und S.H. RUBIN
J. Pharm. Sci. 58, 549 (1969)
- (133) LACH, J.L. und L.D. BIGHLEY
J. Pharm. Sci. 59, 1261 (1970)
- (134) MC CALLISTER, J.D., T.-F. CHEN und J.L. LACH
J. Pharm. Sci. 59, 1286 (1970)
- (135) Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrens-
technik, Mainz
APV-Richtlinie 230672
- (136) THOMA, K.
Arzneimittelstabilität, Frankfurt/Main 1978

- (137) KHALIL, S.A.H., L.M.M. ALI und M.M. ABDEL-KHALEK
Pharmazie 28, 659 (1973)
- (138) MITTELMANN, L.
Pharm. Acta Helv. 37, 452 (1962)
- (139) JOHNSON, B.F., P.V. MC AULEY, P.M. SMITH und
J.A.G. FRENCH
J. Pharm.Pharmacol. 29, 576 (1977)
- (140) THOMA, K. und T. WIMMER
Publikation in Vorbereitung
- (141) DELPORTE, J.P.
Pharm. Ind. 41, 984 (1979)
- (142) GUMTOW, R.H., H. BEECHER, D. HARTNETT und D. GLOGOWSKI
J. Pharm. Sci. 66, 1777 (1977)
- (143) BECKETT, A.H. und S. SAMAN
J. Pharm. Pharmacol. 31, Suppl. 69P (1978)
- (144) LIPPOLD, B.H. und B.C. LIPPOLD
Pharm. Ind. 35, 854 (1973)
- (145) BÜCHI, J., X. PERLIA und S.P. STUDACH
Arzneim.-Forsch. 17, 1012 (1967)
- (146) ALBERT, A. und E.P. SERJEANT
The Determination of Ionization Constants, Sec. Ed.,
London 1971
- (147) ROUILLER, M., R. GURNY und E. DOELKER
Acta Pharm. Technol. 22, 55 (1976)
- (148) THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 21st Edition (USP XXI)
US Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Md. 1985
- (149) THE NATIONAL FORMULARY, 14th Edition (NF XIV)
Washington 1975
- (150) MÜNDEL, K.
Arch. Pharm. 293, 766 (1960)
- (151) LIPPOLD, B.C.
Einführung in die Biopharmazie, Stuttgart 1974

- (152) KOCH, H.
Pharm. unserer Zeit 7, 115 (1978)
- (153) KROWCZYNSKI, L.
Pharmazie 33, 241 (1978)
- (154) LEVY, G. und B. HAYES
New England J. of Med. 262, 1053 (1960)
- (155) DIBBERN, H.W. und E. WIRBITZKY
Pharm. Ztg. 116, 1848 (1971)
- (156) LANGENBUCHER, F. und H. RETTIG
Drug Dev. Ind. Pharm. 3, 241 (1977)
- (157) PÖHM, M.
Arch. Pharm. 286, 509 (1953)
- (158) FLOREY, K.
Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 7 (Dihydro-
ergotoxine Methansulfonate), New York 1977
- (159) ERMER, E.
Pharm. Ztg. 126, 1269 (1981)
- (160) DÖBBELIN, W. und V. HARTMANN
Dtsch. Apoth. Ztg. 120, 1821 (1980)
- (161) SPIEGL, P. und H. VIERNSTEIN
J. Chromat. 294, 452 (1984)
- (162) ALI, S.L und T. STRITTMATTER
Int. J. Pharm. 4, 111 (1979)
- (163) LUCCIONI, F., A. BARLATIER und D. LENA
Pharm. Acta Helv. 54, 69 (1979)

L e b e n s l a u f

Franz Xaver Knott

geb. 30.09.56 in Deggendorf/
Bayern als Sohn des Schreiners
Xaver Knott und seiner Ehefrau
Martha, geb. Salzberger

Schulbildung:

1962 - 1966 Volksschule Rettenbach
1966 - 1975 Comenius-Gymnasium
Deggendorf
Reifeprüfung: 21.06.75

Berufsausbildung:

Studium der Pharmazie:

WS 1975/76 - SS 1976 an der Philo-
sophisch-Theologischen Hochschule
Passau; WS 1976/77 - WS 1978/79
an der Ludwig-Maximilians-Univer-
sität München

Praktische Ausbildung:

Mai 1979 - April 1980 in der
Internationalen Ludwigs-Apotheke
in München; November 1979 - Juli
1980 am Institut für Pharmazie
und Lebensmittelchemie der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Approbation als Apotheker:

19.08.80

Wissenschaftliche Arbeit:

nach Abschluß der Aufbauarbeiten
des neu errichteten Lehrstuhls
für Pharmazeutische Technologie
ab 1982 bis Dezember 1985 unter
Anleitung von Herrn Prof. Dr.
K. Thoma

Berufliche Tätigkeit:

August 1980 - Mai 1981 als teil-
zeitbeschäftigte wissenschaftliche
Hilfskraft, Juni 1981 - Oktober
1983 als vollzeitbeschäftigte
wissenschaftliche Hilfskraft und
seit 1983 als Akad. Rat a.Z. am
Lehrstuhl für Pharmazeutische Tech-
nologie der Ludwig-Maximilians-
Universität in München

